

(43) 国際公開日
2007 年 3 月 29 日 (29.03.2007)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2007/034882 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 473/18 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
 A61K 31/522 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)
 A61P 11/02 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
 A61P 11/06 (2006.01) A61P 37/02 (2006.01)
 A61P 17/00 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
 A61P 27/02 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/318758

(22) 国際出願日: 2006 年 9 月 21 日 (21.09.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願2005-276172 2005 年 9 月 22 日 (22.09.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大日本住友製薬株式会社 (DAINIPPON SUMITOMO PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 6 番 8 号 Osaka (JP). アストラゼネカ・アクチエボラッグ (ASTRAZENECA AKTIEBOLAG) [SE/SE]; SE15185 セーデルティエ Soed-ertaelje (SE).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 橋本 和樹 (HASHIMOTO, Kazuki) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 中村 智昭 (NAKAMURA, Tomoaki) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 中村 圭 (NAKAMURA, Kei) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番

9 8 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 東城 慎吾 (TOJO, Shingo) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 栗本 歩 (KURIMOTO, Ayumu) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 磯部 義明 (ISOBE, Yoshiaki) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 和田 博喜 (WADA, Hiroki) [JP/GB]; LE115RH レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッドデパートメント・オブ・メディシナル・ケミストリー内 Leicestershire (GB). ボナート ロジャー (BONNERT, Roger) [GB/GB]; LE115RH レスターシャー、ラフバラ、ベイクウェル・ロード、アストラゼネカ・アール・アンド・ディ・チャーンウッドデパートメント・オブ・メディシナル・ケミストリー内 Leicestershire (GB).

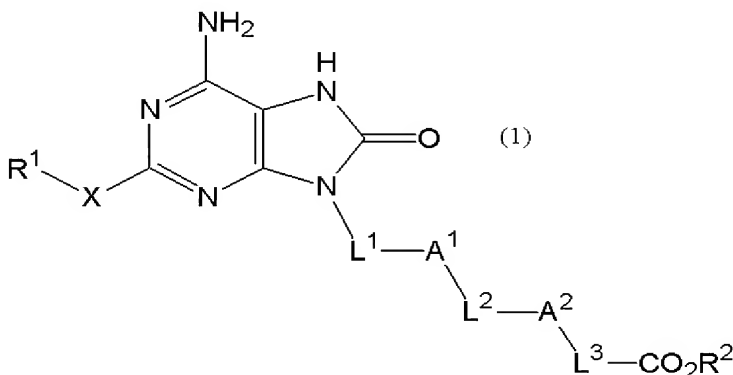
(74) 代理人: 田中 光雄, 外 (TANAKA, Mitsuo et al.); 〒5400001 大阪府大阪市中央区城見 1 丁目 3 番 7 号 I M P ビル青山特許事務所 Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: NOVEL ADENINE COMPOUND

(54) 発明の名称: 新規アデニン化合物



(57) Abstract: An adenine compound represented by the formula (1): (1) [wherein R¹ represents an (un)substituted alkyl, (un)substituted aryl, etc.; X represents oxygen, sulfur, a single bond, etc.; A¹ represents a 4- to 8-membered, (un)substituted, (un)saturated, nitrogenous heterocycle containing 1-3 nitrogen atoms and one or two heteroatoms selected among 0-1 oxygen atom and 0-1 sulfur atom; A² represents an (un)substituted aromatic carbocycle or (un)substituted aromatic heterocycle; L¹ and L² each independently represents linear or branched alkylene, a single bond, etc.; L³ represents linear or branched alkylene, etc.; and R² represents hydrogen or (un)substituted alkyl]

or a pharmaceutically acceptable salt of the compound. The compound and salt are useful as a medicine.

[続葉有]

WO 2007/034882 A1



(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

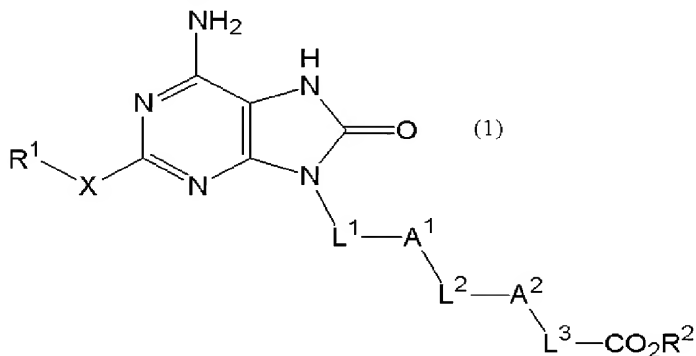
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(57) 要約:

本発明は医薬として有用な式(1):



[式中、 R^1 は、置換もしくは無置換のアルキル基もしくは置換もしくは無置換のアリール基等を表し、 X は、酸素原子、硫黄原子または単結合等を表わし、 A^1 は、1～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子および0～1個の硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～8員の置換もしくは無置換の飽和または不飽和の含窒素ヘテロ環を表し、 A^2 は、置換もしくは無置換の芳香族炭素環または置換もしくは無置換の芳香族ヘテロ環を表し、 L^1 および L^2 は、独立して、直鎖もしくは分枝のアルキレンまたは単結合等を表し、 L^3 は、直鎖もしくは分枝のアルキレン等を表し、 R^2 は、水素原子もしくは置換もしくは無置換のアルキル基を表す。]

で表されるアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

明 細 書

新規アデニン化合物

技術分野

[0001] 本発明は、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患、または癌等の治療剤・予防剤として有用な、新規なアデニン化合物に関する。

背景技術

[0002] 細菌やウイルス、または寄生虫などの異物が生体内に侵入した場合、それらを排除するために免疫系が存在する。獲得免疫系では、異物が侵入すると樹状細胞(DC)等の抗原提示細胞による抗原プロセッシングが行われ、DC/Th細胞の相互作用を介してナイーブTh細胞は、生体内で免疫応答の中心的役割を担っているTh1細胞あるいはTh2細胞に機能分化する。この過程においてTh1細胞あるいはTh2細胞の一方向に免疫バランスが偏向した場合、免疫疾患が発症すると考えられている。

すなわち、アレルギー疾患患者の生体内では、Th2細胞が分泌するインターロイキン-4(IL-4)およびインターロイキン-5(IL-5)などのサイトカインが過剰に分泌されており、Th2細胞の免疫応答を抑制する化合物はアレルギー性疾患の治療剤となることが期待できる。また、Th1細胞の免疫応答が亢進する化合物は、ウイルス性疾患や癌等の治療剤または予防剤となることが期待される。

[0003] ところで、自然免疫系は、最近まで非特異的な貪食作用によるものと考えられていたが、Toll様受容体(Toll-like receptor (TLR))の存在が明らかとなり、自然免疫活性化の主要な部分にはTLRを介して行われていることが判明している。また、TLRはリガンドを認識すると、IL-12、TNFなどの炎症性サイトカインを誘導し、IL-12は、ナイーブT細胞をTh1細胞へと分化誘導することから、TLRのリガンドは、Th1/Th2分化調節剤として機能を有しており、免疫疾患の治療または予防に有用であると期待できる。実際に喘息、アトピー性皮膚炎などの患者ではTh2細胞が優位であることが知られており、TLR9アゴニストである微生物由来のDNA(CpG DNA)が喘息をターゲットとして、臨床試験が行われている。また、TLR7/8のアゴニストであるイミダゾキノリン誘導体(特許文献1を参照)もTh2サイトカインであるインターロイキン-4(IL-4)およびインタ

ーロイキン－5 (IL－5) の産生抑制活性を示すことが知られており、実際に、動物モデルでアレルギー性疾患に有効であることが知られている。

一方、ウイルス性疾患やアレルギー性疾患等の免疫病に有効なアデニン骨格を有する化合物としては、特許文献2～4に記載された化合物等が知られている。

特許文献1: 米国特許第4689338号明細書

特許文献2: 国際公開第98/01448号パンフレット

特許文献3: 国際公開第99/28321号パンフレット

特許文献4: 国際公開第04/029054号パンフレット

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0004] 本発明が解決しようとする課題は、TLR活性化剤、更に詳しくはTLR7活性化剤として作用する、新規なアデニン化合物、並びにこれを有効成分とする、免疫調節剤、例えば、喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎またはアトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患、B型肝炎、C型肝炎、HIVまたはHPV等のウイルス性疾患、細菌感染症、癌または皮膚炎等の治療または予防に用いられる薬剤を提供することにある。

課題を解決するための手段

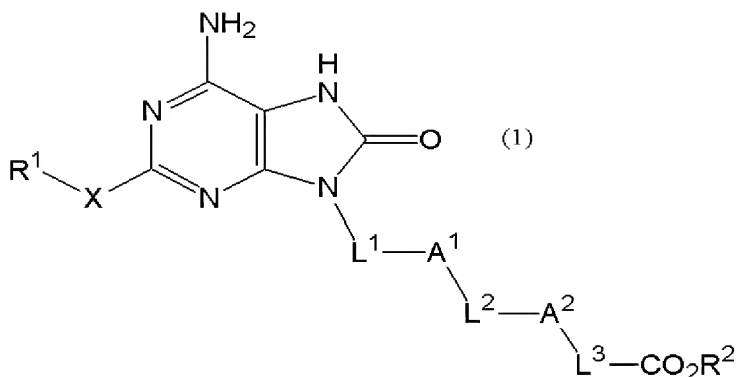
- [0005] 本発明者らは、優れたTLR活性化作用を有し、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患もしくは癌等の免疫疾患治療剤または予防剤を得るべく、鋭意検討した結果、本発明の新規なアデニン化合物を見出した。すなわち、本発明の化合物は、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患、または癌等の治療剤または予防剤として有効である。

本発明は上記の知見をもとに完成するに至ったものである。

すなわち、本発明は、

[1] 式(1):

[化1]



[式中、

R^1 は、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、または置換もしくは無置換のヘテロアリール基を表し、

R^2 は、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、または置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表し、

Xは、酸素原子、硫黄原子、 NR^4 （但し R^4 は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表す。）、 SO 、 SO_2 または単結合を表し（但し、 R^1 がハロゲン原子を表す場合には、Xは単結合である。）、

[0006] A^1 は、1～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子および0～1個の硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～8員の置換もしくは無置換の飽和または不飽和の含窒素ヘテロ環を表し、

A^2 は、置換もしくは無置換の6～10員の芳香族炭素環または置換もしくは無置換の5～10員の芳香族ヘテロ環を表し、

L^3 は、置換もしくは無置換の直鎖もしくは分枝のアルキレンまたは単結合を表し、そして L^1 および L^2 は、独立して、直鎖もしくは分枝のアルキレンまたは単結合を表し、該アルキレンにおける任意の1ないし3個のメチレン基は酸素原子、硫黄原子、 NR^5 （但し R^5 は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、または置換もしくは無置換のヘテロアリ

ール基を表す。)、SO、SO₂、C=NR⁶(但しR⁶は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、または置換もしくは無置換のヘテロアリール基を表す。)、またはカルボニル基に置き換えられていてもよい。]

で表されるアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

[0007] [2] R¹およびR²における置換アルキル基、置換アルケニル基および置換アルキニル基、並びにR⁵およびR⁶における置換アルキル基は、以下の(a)~(c)からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されている:

(a) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メルカプト基、および炭素数1~6のハロアルコキシ基;

(b) 炭素数1~6のアルコキシ基、炭素数2~6のアルキルカルボニル基、炭素数2~6のアルコキシカルボニル基、炭素数1~6のアルキルスルホニル基、炭素数1~6のアルキルスルフィニル基、炭素数2~6のアルキルカルボニルオキシ基、および炭素数1~6のアルキルチオ基(この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1~6のアルコキシ基、炭素数2~6のアルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、および炭素数1~6のアルキルスルホニル基から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。);

(c) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基および置換もしくは無置換のスルファモイル基(この群の基は、以下の(k)、(l)および(m)からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい。)、置換もしくは無置換の3~8員のシクロアルキル基および置換もしくは無置換の4~8員の飽和ヘテロ環基(この群の基は、以下の(d)、(e)および(f)からなる群から選択される1または複数の置換基で置換されていてもよい。)、および置換もしくは無置換の6~10員のアリール基、置換もしくは無置換の5~10員のヘテロアリール基、置換もしくは無置換の6~10員のアリールオキシ基および置換もしくは無置換の5~10員のヘテロアリールオキシ基(この群の基は、以下の(g)、(h)、(i)および(j)からなる群から選択される1また

は複数の置換基で置換されていてもよい。);

[0008] R^1 、 R^2 および R^5 における置換シクロアルキル基は、以下の(d)～(f)からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており:

(d) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、炭素数1～6のハロアルキル基、および炭素数1～6のハロアルコキシ基;

(e) 炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、および炭素数1～6のアルキルチオ基(この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、および炭素数1～6のアルキルスルホニル基から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。);

(f) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基および置換もしくは無置換のスルファモイル基(この群の基は、以下の(k)、(l)および(m)から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい。)、置換もしくは無置換の6～10員のアリール基および置換もしくは無置換の5～10員のヘテロアリール基(この群の基は、以下の(g)、(h)、(i)および(j)からなる群から選択される1または複数の置換基で置換されていてもよい。);

[0009] R^1 、 R^5 および R^6 における置換アリール基および置換ヘテロアリール基が、以下の(g)～(j)からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており:

(g) ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、炭素数1～6のハロアルキル基、および炭素数1～6のハロアルコキシ基;

(h) 炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、および炭素数1～6のアルキルチオ基(この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数

1～6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、および炭素数1～6のアルキルスルホニル基から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。);

(i) 3～8員のシクロアルキル基および4～8員の飽和ヘテロ環基(この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルキル基および炭素数1～6のアルコキシ基から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。);

(j) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、および置換もしくは無置換のスルファモイル基(この群の基は、以下の(k)、(l)および(m)からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい。);

[0010] 上記置換アミノ基、置換カルバモイル基および置換スルファモイル基が、以下の(k)～(m)からなる群から独立して選択される1または2の置換基で置換されており:

(k) 炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、3～8員のシクロアルキル基、3～8員のシクロアルキルカルボニル基、および3～8員のシクロアルコキシカルボニル基、3～8員のシクロアルキルスルホニル基、および3～8員のシクロアルキルスルフィニル基(この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基および炭素数2～6のアルコキシカルボニル基から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。);

(l) 6～10員のアリール基、6～10員のアリールカルボニル基、6～10員のアリールオキシカルボニル基、6～10員のアリールスルホニル基、6～10員のアリールスルフィニル基、5～10員のヘテロアリール基、5～10員のヘテロアリールカルボニル基、5～10員のヘテロアリールオキシカルボニル基、5～10員のヘテロアリールスルホニル基、および5～10員のヘテロアリールスルフィニル基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基または炭素数1～6のアルキルチオ基で置換されていてもよい。);

(m) 2個の置換基が一緒になって、窒素原子とともに、1～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子、および0～1個の硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を有する4～7員の含窒素飽和ヘテロ環を形成する基(該含窒素飽和ヘテロ環は、化学的に安定であれば任意の炭素原子上もしくは窒素原子上で、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基または炭素数2～6のアルキルカルボニル基で置換されていてもよい。);

[0011] A^1 における置換の4～8員の含窒素ヘテロ環はハロゲン原子、水酸基、オキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、および炭素数2～6のアルコキシカルボニル基からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており;

A^2 における置換の6～10員の芳香族炭素環もしくは置換の5～10員の芳香族複素環は、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のハロアルキル基、炭素数1～6のハロアルコキシ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、および1～2の窒素原子、0～1の酸素原子および0～1の硫黄原子から選択される1もしくは2のヘテロ原子を含む4～8員の飽和含窒素ヘテロ環基(該飽和含窒素ヘテロ環基は、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、および炭素数2～6のアルコキシカルボニル基からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されていてもよい)からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており;

L^3 が直鎖もしくは分枝の炭素数1～6のアルキレンまたは単結合である;
上記[1]に記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

[0012] [3] 式(1)において、 A^1 が、ピロリジン、ピペリジン、アゼチジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1, 1-ジオキシド、2,6-ジメチルピペリジン、3,5-ジメチルピペリジン、2,6-ジメチルピペラジン、2,6-ジメチルモルホリン、3, 5-ジメチルモルホリン、2,6-ジメチルチオモルホリンま

たは3、5-ジメチルチオモルホリンである上記[1]または[2]に記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

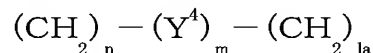
[4] 式(1)において、 A^2 が、ベンゼン、ピリジン、フラン、イミダゾールまたはチオフェンである上記[1]～[3]のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

[5] 式(1)において、 R^2 が炭素数1～4のアルキル基である、上記[1]～[4]のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

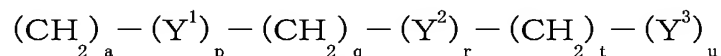
[6] R^2 がメチル基である、上記[5]に記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩。

[7] 式(1)において、 R^2 が置換もしくは無置換のアミノ基で置換された炭素数2～8のアルキル基である、上記[1]～[4]のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

[8] 式(1)において、 L^1 が次式：



[式中、 n および la は独立して、0～5の整数を表し、 m は0または1を表し、 Y^4 は酸素原子または NR^5 を表す(但し R^5 は上記[1]における定義と同義である。)]であり、 L^2 が単結合、酸素原子、炭素数1～10の直鎖アルキレンまたは次式：



[式中、 Y^1 はカルボニル基を表し、 Y^2 は $\text{NR}^{5'}$ ($R^{5'}$ は前記 R^5 の定義と同義である。)を表し、 Y^3 は酸素原子を表し、 a 、 t および q は独立して、0～4の整数を表し、 p 、 r および u は独立して、0または1を表す。但し r および u が1の場合、 t は2以上である。)]を表し、

L^3 が単結合または炭素数1～4の直鎖アルキレンである、上記[1]～[7]のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

[0013] [9] R^5 が、水素原子；

炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルキルカルボニル基もしくは炭素数1～6のアルキルスルホニル基[これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、並びに、3～8員のシクロアルキル基、6～10員のアリール基、6～10員のアリールカル

ボニル基および5～10員のヘテロアリール基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のハロアルキル基、および炭素数1～6のハロアルコキシ基から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。)からなる群から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい。];または、

3～8員のシクロアルキル基、6～10員のアリール基および5～10員のヘテロアリール基からなる群から選ばれる基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のハロアルキル基、および炭素数1～6のハロアルコキシ基からなる群から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。);

である、上記[8]に記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

[10] 以下の化合物群から選択される、上記[1]に記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩:

- [0014] 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[[2-(3-[N-[(3-メトキシカルボニルメチルフェニル-1-イル)メチル]-N-メチルアミノ]プロピル)ピペリジン-4-イル]-メチル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[[2-(3-[N-[(3-メトキシカルボニルメチルフェニル-1-イル)メチル]アミノ]プロピル)ピペリジン-4-イル]メチル]-8-オキソアデニン;
- 7,8-ジヒドロ-9-(1-[2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]ピペリジン-4-イルメチル)-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;
- 7,8-ジヒドロ-9-[1-[3-(N-[2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]-N-メチルアミノ]プロピル]ピペリジン-4-イルメチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;
- ;
- 7,8-ジヒドロ-9-[1-(3-[N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]-N-メチルアミノ]プロピル)ピペリジン-4-イルメチル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-[2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]ピペリジン-4-イルメチル)-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[1-[3-(N-[2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]-N-メチルアミノ]プロピル]ピペリジン-4-イルメチル]-8-オキソアデニン;

7,8-ジヒドロ-9-(1-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}ピペリジン-4-イルエチル)-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;

7,8-ジヒドロ-9-[1-(3-[[N-メチル-N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]]アミノ]プロピル)ピペリジン-4-イルエチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;

7,8-ジヒドロ-9-{1-[3-([N-メチル-N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}]アミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルエチル}-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;

[0015] 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}ピペリジン-4-イルエチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{1-[3-([N-メチル-N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}]アミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルエチル}-8-オキソアデニン;

7,8-ジヒドロ-9-(1-[[3-(メトキシカルボニルメチル)フェニル]アミノカルボニルメチル]ピペリジン-4-イルエチル)-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-[[3-(メトキシカルボニルメチル)フェニル]アミノカルボニルメチル]ピペリジン-4-イルメチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{1-[(N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチル)アミノメチルカルボニル]ピペリジン-4-イルメチル}-8-オキソアデニン;

7,8-ジヒドロ-2-(2-メトキシエトキシ)-9-{1-[(N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチル)アミノメチルカルボニル]ピペリジン-4-イルメチル}-8-オキソアデニン;

7,8-ジヒドロ-2-(2-メトキシエトキシ)-9-[1-(N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチル-アミノメチルカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(2-{1-[(N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチル)アミノカルボニルメチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{1-[(N-{2-[2-メトキシ-5-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチル)アミノメチルカルボニル]ピペリジン-4-イルメチル}-8-オキソア

デニン;

- [0016] 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(4-{2-[N-メチル-N-(3-メトキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノエチル}ピペラジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[7-(4-{2-[N-メチル-N-(3-メトキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノエチル}ピペラジン-1-イル)ヘプチル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(5-{4-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェニルオキシ)エチル]ピペラジン-1-イル}ペンチル)-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(7-{4-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェニルオキシ)エチル]ピペラジン-1-イル}ヘプチル)-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(3-メトキシカルボニルメチルフェニル)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(4-メトキシカルボニルメチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(3-{4-[3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]ピペリジン-1-イル}プロピル)-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-[4-(3-メトキシカルボニルメチル)ベンジルピペラジン-1-イル]ブチル}-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-[4-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)ピペラジン-1-イル]ブチル}-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-[4-(4-メトキシカルボニルベンジルカルボニルベンジル)ピペリジン-1-イル]ブチル}-8-オキソアデニン;
- 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[1-(5-メトキシカルボニルフラン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イルメチル]-8-オキソアデニン;
- [0017] 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-{4-(3-メトキシカルボニルメチルフェニル)ピペリジン-1-

イル}ペンチル]-8-オキソアデニン;

7,8-ジヒドロ-2-(2-メトキシエトキシ)-9-[2-[4-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[[2-(3-[N-[(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニル-1-イル)メチル]-N-メチルアミノ]プロピル)-ピペリジン-4-イル]-メチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-[2-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]ピペリジン-4-イルメチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[1-[3-(N-[2-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]-N-メチルアミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルメチル]-8-オキソアデニン;

9-(1-[2-[3-(カルボキシメチル)フェノキシ]エチル]ピペリジン-4-イルエチル)-7,8-ジヒドロ-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-[2-[3-(カルボキシメチル)フェノキシ]エチル]ピペリジン-4-イルエチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[1-[3-([N-メチル-N-[2-[3-(カルボキシメチル)フェノキシ]エチル]]アミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルエチル]-8-オキソアデニン;

7,8-ジヒドロ-9-(1-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェニル]アミノカルボニルメチル]ピペリジン-4-イルエチル)-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェニル]アミノカルボニルメチル]ピペリジン-4-イルメチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[1-[N-[2-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]-N-メチル]アミノメチルカルボニル]ピペリジン-4-イルメチル]-8-オキソアデニン;

[0018] 7,8-ジヒドロ-9-[1-[N-[2-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]-N-メチル]アミノメチルカルボニル]ピペリジン-4-イルメチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;

7,8-ジヒドロ-9-[1-(N-[2-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]-N-メチル-アミノメチルカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキ

ソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(2-{1-[(N-{2-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチル)アミノカルボニルメチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(4-{2-[N-メチル-N-(3-ヒドロキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノエチル}ピペラジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[7-(4-{2-[N-メチル-N-(3-ヒドロキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノエチル}ピペラジン-1-イル)ヘプチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(5-{4-[2-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニルオキシ)エチル]ピペラジン-1-イル}ペンチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(7-{4-[2-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニルオキシ)エチル]ピペラジン-1-イル}ヘプチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニル)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルベンジル)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-{4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニル)ピペリジン-1-イル}ペンチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(3-{4-[3-(2-ヒドロキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]ピペリジン-1-イル}プロピル)-8-オキソアデニン;

[0019] 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-[(3-ヒドロキシカルボニルメチル)ベンジルピペラジン-1-イル]ブチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-[4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルベンジル)ピペラジン-1-イル]ブチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-[4-(4-ヒドロキシカルボニルベンジルカルボニルベンジル)ピペリジン-1-イル]ブチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-{4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニル)ピペリジン-1-イル}ペンチル]-8-オキソアデニン;

メチル {3-[(1-[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]ピペラジン-4-イル)アミノ)メチル]フェニル}アセテート;

{3-[(1-[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]ピペリジン-4-イル)アミノ)メチル]フェニル}酢酸;

{3-[2-(4-{3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-プリン-9-イル)プロピル}イソブチルアミノ)ピペリジン-1-イル)エトキシ]フェニル}酢酸 メチルエステル;

[4-((1-[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-プリン-9-イル)プロピル]ピペリジン-4-イルアミノ)メチル)フェニル]酢酸 メチルエステル;

[4-((1-[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]-4-メチルピペラジン-2-イル)メチル)フェニル]酢酸メチル;

[4-((3-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)メチル]ピペリジン-1-イル)メチル)-3-(ジメチルアミノ)フェニル]酢酸メチル;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(1-[2-((3-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]プロピル)N-メチルアミノ)エチル]ピペリジン-2-イル)エチル]-8-オキソアデニン;

[0020] 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-{N-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ-1-イル)エチル]}ピペリジン-4-イル]アミノプロピル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-(N-[N-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル)-N-(2H-イミダゾール-4-イルメチル)アミノ)プロピル]-8-オキソアデニン;

{3-[2-(4-{3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-プリン-9-イル)プロピル}イソブチルアミノ)ピペリジン-1-イル)エトキシ]フェニル}酢酸 ;

[4-((1-[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-プリン-9-イル)プロピル]ピペリジン-4-イルアミノ)メチル)フェニル]酢酸 2塩酸塩;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-{N-[2-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェノキシ-1-イル)エチル]}ピペリジン-4-イル]アミノプロピル]-8-オキソアデニン;および

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-(N-[N-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル)-N-(2H-イミダゾール-4-イルメチル)アミノ)プロピル]-8-オキソアデニン;

ル]ピペリジン-4-イル}-N-(2H-イミダゾール-4-イルメチル)アミノ)プロピル}-8-オキソアデニン。

[0021] [11] 上記[1]～[10]のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[12] 上記[1]～[10]のいずれかに記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する、TLR7機能亢進剤。

[13] 上記[1]～[10]のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する免疫調節剤。

[14] 上記[1]～[10]のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患、ウイルス性疾患または癌の治療剤または予防剤。

[15] 上記[1]～[10]のいずれかに記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、癌、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HPV、細菌感染症または皮膚炎の治療剤または予防剤。

[16] 上記[1]～[10]のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する局所投与用医薬組成物。

発明の効果

[0022] 本発明により、アレルギー性疾患、ウイルス性疾患、または癌等の治療剤または予防剤として有用な、新規なアデニン化合物を提供することが可能になった。

発明を実施するための最良の形態

[0023] 以下に、本発明の態様について詳細に説明する。

本明細書において、「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素が挙げられる。好ましくはフッ素、または塩素が挙げられる。

「アルキル基」としては、炭素数1～12の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基が挙げられる。具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、1-メチルエチル基、ブチル基、2-メチルプロピル基、1-メチルプロピル基、1, 1-ジメチルエチル基、ペンチル基、3-メチルブチル基、2-メチルブチル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチ

ルプロピル基、1, 1-ジメチルプロピル基、ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3, 3-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、ヘプチル基、1-メチルヘキシル基、1-エチルペンチル基、オクチル基、1-メチルヘプチル基、2-エチルヘキシル基、ノニル基、またはデシル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1~6のアルキル基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数1~4のアルキル基が挙げられる。

「アルケニル基」としては、炭素数2~10の直鎖状もしくは分枝状のアルケニル基が挙げられる。具体的には、エテニル基、プロペニル基、1-メチルエテニル基、ブテニル基、2-メチルプロペニル基、1-メチルプロペニル基、ペンテニル基、3-メチルブテニル基、2-メチルブテニル基、1-エチルプロペニル基、ヘキセニル基、4-メチルペンテニル基、3-メチルペンテニル基、2-メチルペンテニル基、1-メチルペンテニル基、3, 3-ジメチルブテニル基、1, 2-ジメチルブテニル基、ヘプテニル基、1-メチルヘキセニル基、1-エチルペンテニル基、オクテニル基、1-メチルヘプテニル基、2-エチルヘキセニル基、ノネニル基、またはデセニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6のアルケニル基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数2~4のアルケニル基が挙げられる。

「アルキニル基」としては、炭素数2~10の直鎖状もしくは分枝状のアルキニル基が挙げられる。具体的には、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、3-メチルブチニル基、ヘキシニル基、4-メチルペンチニル基、3-メチルペンチニル基、3, 3-ジメチルブチニル基、ヘプチニル基、オクチニル基、3-メチルヘプチニル基、3-エチルヘキシニル基、ノニル基、またはデシニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6のアルキニル基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数2~4のアルキニル基が挙げられる。

[0024] 「シクロアルキル基」としては、3~8員の単環性のシクロアルキル基が挙げられる。具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、またはシクロオクチル基が挙げられる。

「シクロアルコキシ基」としては、3~8員の単環性のシクロアルコキシ基が挙げられ

る。具体的には、シクロプロピルオキシ基、シクロブチルオキシ基、シクロペンチルオキシ基、シクロヘキシルオキシ基、シクロヘプチルオキシ基、またはシクロオクチルオキシ基が挙げられる。

[0025] 「アリール基」としては、6～10員のアリール基が挙げられ、具体的にはフェニル基、1-ナフチル基、または2-ナフチル基が挙げられる。

「ヘテロアリール基」としては、0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子および0～1個の硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～10員の単環性もしくは2環性のヘテロアリール基が挙げられる。具体的には、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピリジル基、インドリル基、イソインドリル基、キノリル基、イソキノリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、チアゾリル基、またはオキサゾリル基等が挙げられる。結合位置は特に限定されず、化学的に安定であれば任意の炭素原子または窒素原子上で結合してよい。

「飽和ヘテロ環基」としては、0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子および0～1個の硫黄原子から選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～10員の単環性もしくは2環性の飽和ヘテロ環基が挙げられ、該硫黄原子は1または2個の酸素原子で置換されていてもよい。具体的には、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1-オキソチオモルホリニル基、1,1-ジオキソチオモルホリニル基、テトラヒドロフランニル基、オキサゾリジニル基等が挙げられる。結合位置は特に限定されず、化学的に安定であれば任意の炭素原子または窒素原子上で結合してよい。好ましくは4～8員の単環性の飽和ヘテロ環基が挙げられる。

[0026] 「アルキレン」としては、炭素数1～12の直鎖状もしくは分枝状のアルキレンが挙げられる。具体的には、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレン、ノナメチレン、デカメチレン、1-メチルメチレン、1-エチルメチレン、1-プロピルメチレン、1-メチルエチレン、2-メチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン、2-メチルテトラメチレン、または3-メチルペンタメチレン等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～10、更に好ましくは炭素数1～8、更に好ましくは炭素数1～6の直鎖状もしくは分枝状のアルキレンを挙げることができる。

[0027] 「ハロアルキル基」としては、1～5個の同一または異なるハロゲン原子で置換された炭素数1～6のアルキル基が挙げられる。具体的には、トリフルオロメチル基、2, 2, 2-トリフルオロエチル基、2, 2-ジフルオロエチル基、ペンタフルオロエチル基等が挙げられる。

「アルコキシ基」としては、炭素数1～10の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基が挙げられる。具体的には、メキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、1-メチルエトキシ基、ブトキシ基、2-メチルプロポキシ基、1-メチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルエトキシ基、ペントキシ基、3-メチルブトキシ基、2-メチルブトキシ基、2, 2-ジメチルプロポキシ基、1-エチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルプロポキシ基、ヘキシルオキシ基、4-メチルペンチルオキシ基、3-メチルペンチルオキシ基、2-メチルペンチルオキシ基、1-メチルペンチルオキシ基、3, 3-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、ヘプチルオキシ基、1-メチルヘキシルオキシ基、1-エチルペンチルオキシ基、オクチルオキシ基、1-メチルヘプチルオキシ基、2-エチルヘキシルオキシ基、ノニルオキシ基、またはデシルオキシ基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6のアルコキシ基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数1～4のアルコキシ基が挙げられる。

「ハロアルコキシ基」としては、1～5個の同一または異なるハロゲン原子で置換されたアルコキシ基が挙げられる。具体的には、トリフルオロメトキシ基、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ基、2, 2-ジフルオロエトキシ基、2-フルオロエトキシまたはペンタフルオロエトキシ基等が挙げられる。

[0028] 「アルキルチオ基」としては、炭素数1～10の直鎖状もしくは分枝状のアルキルチオ基が挙げられる。具体的には、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、1-メチルエチルチオ基、ブチルチオ基、2-メチルプロピルチオ基、1-メチルプロピルチオ基、1, 1-ジメチルエチルチオ基、ペンチルチオ基、3-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルプロピルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、ヘキシルチオ基、4-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、1-メチルペンチルチオ基、3, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ

基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、ヘプチルチオ基、1-メチルヘキシルチオ基、1-エチルペンチルチオ基、オクチルチオ基、1-メチルヘプチルチオ基、2-エチルヘキシルチオ基、ノニルチオ基、またはデシルチオ基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1~6のアルキルチオ基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数1~4のアルキルチオ基が挙げられる。

[0029] 「アルキルカルボニル基」、「アルキルカルボニルオキシ基」、「アルキルスルホニル基」もしくは「アルキルスルフィニル基」にける「アルキル」としては、前記アルキル基と同じものが挙げられる。

「アルキルカルボニル基」として具体的には、アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基、2-メチルプロパノイル基、ペンタノイル基、3-メチルブタノイル基、2-メチルブタノイル基、2, 2-ジメチルプロパノイル(ピバロイル)基、ヘキサノイル基、4-メチルペンタノイル基、3-メチルペンタノイル基、2-メチルペンタノイル基、3, 3-ジメチルブタノイル基、2, 2-ジメチルブタノイル基、ヘプタノイル基、オクタノイル基、2-エチルヘキサノイル基、ノナノイル基、またはデカノイル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6のアルキルカルボニル基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数2~5の直鎖状もしくは分枝状アルキルカルボニル基が挙げられる。

「アルキルカルボニルオキシ基」として具体的には、アセトキシ基、プロパノイルオキシ基、ブタノイルオキシ基、2-メチルプロパノイルオキシ基、ペンタノイルオキシ基、3-メチルブタノイルオキシ基、2-メチルブタノイルオキシ基、2, 2-ジメチルプロパノイルオキシ(ピバロイルオキシ)基、ヘキサノイルオキシ基、4-メチルペンタノイルオキシ基、3-メチルペンタノイルオキシ基、2-メチルペンタノイルオキシ基、3, 3-ジメチルブタノイルオキシ基、2, 2-ジメチルブタノイルオキシ基、ヘプタノイルオキシ基、オクタノイルオキシ基、2-エチルヘキサノイルオキシ基、ノナノイルオキシ基、またはデカノイルオキシ基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6のアルキルカルボニルオキシ基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数2~5の直鎖状もしくは分枝状アルキルカルボニルオキシ基が挙げられる。

[0030] 「アルキルスルホニル基」として具体的には、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基、プロピルスルホニル基、1-メチルエチルスルホニル基、ブチルスルホニル基、2-

ーメチルプロピルスルホニル基、1-メチルプロピルスルホニル基、1, 1-ジメチルエチルスルホニル基、ペンチルスルホニル基、3-メチルブチルスルホニル基、2-メチルブチルスルホニル基、2, 2-ジメチルプロピルスルホニル基、1-エチルプロピルスルホニル基、1, 1-ジメチルプロピルスルホニル基、ヘキシルスルホニル基、4-メチルペンチルスルホニル基、3-メチルペンチルスルホニル基、2-メチルペンチルスルホニル基、1-メチルペンチルスルホニル基、3, 3-ジメチルブチルスルホニル基、2, 2-ジメチルブチルスルホニル基、1, 1-ジメチルブチルスルホニル基、1, 2-ジメチルブチルスルホニル基、ヘプチルスルホニル基、1-メチルヘキシルスルホニル基、1-エチルペンチルスルホニル基、オクチルスルホニル基、1-メチルヘプチルスルホニル基、2-エチルヘキシルスルホニル基、ノニルスルホニル基、またはデシルスルホニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1~6のアルキルスルホニル基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数1~4の直鎖状もしくは分枝状アルキルスルホニル基が挙げられる。

「アルキルスルフィニル基」として具体的には、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、プロピルスルフィニル基、1-メチルエチルスルフィニル基、ブチルスルフィニル基、2-メチルプロピルスルフィニル基、1-メチルプロピルスルフィニル基、1, 1-ジメチルエチルスルフィニル基、ペンチルスルフィニル基、3-メチルブチルスルフィニル基、2-メチルブチルスルフィニル基、2, 2-ジメチルプロピルスルフィニル基、1-エチルプロピルスルフィニル基、1, 1-ジメチルプロピルスルフィニル基、ヘキシルスルフィニル基、4-メチルペンチルスルフィニル基、3-メチルペンチルスルフィニル基、2-メチルペンチルスルフィニル基、1-メチルペンチルスルフィニル基、3, 3-ジメチルブチルスルフィニル基、2, 2-ジメチルブチルスルフィニル基、1, 1-ジメチルブチルスルフィニル基、1, 2-ジメチルブチルスルフィニル基、ヘプチルスルフィニル基、1-メチルヘキシルスルフィニル基、1-エチルペンチルスルフィニル基、オクチルスルフィニル基、1-メチルヘプチルスルフィニル基、2-エチルヘキシルスルフィニル基、ノニルスルフィニル基、またはデシルスルフィニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数1~6のアルキルスルフィニル基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数1~4の直鎖状もしくは分枝状アルキルスルフィニル基が挙げられる。

[0031] 「アルコキシカルボニル基」における「アルコキシ」としては、前記アルコキシ基と同じものが挙げられる。具体的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、1-メチルエトキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、2-メチルプロポキシカルボニル基、1-メチルブトキシカルボニル基、1, 1-ジメチルエトキシカルボニル基、ペントキシカルボニル基、3-メチルブトキシカルボニル基、2-メチルブトキシカルボニル基、2, 2-ジメチルプロポキシカルボニル基、1-エチルプロポキシカルボニル基、1, 1-ジメチルプロポキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基、4-メチルペンチルオキシカルボニル基、3-メチルペンチルオキシカルボニル基、2-メチルペンチルオキシカルボニル基、1-メチルペンチルオキシカルボニル基、3, 3-ジメチルブトキシカルボニル基、2, 2-ジメチルブトキシカルボニル基、1, 1-ジメチルブトキシカルボニル基、1, 2-ジメチルブトキシカルボニル基、ヘプチルオキシカルボニル基、1-メチルヘキシルオキシカルボニル基、1-エチルペンチルオキシカルボニル基、オクチルオキシカルボニル基、1-メチルヘプチルオキシカルボニル基、2-エチルヘキシルオキシカルボニル基、ノニルオキシカルボニル基、またはデシルオキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6のアルコキシカルボニル基が挙げられ、更に好ましくは、炭素数2~4の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシカルボニル基が挙げられる。

「アルケニルオキシ基」、「アルケニルオキシカルボニル基」、「アルケニルカルボニル基」、「アルケニルカルボニルオキシ基」、「アルケニルスルホニル基」および「アルケニルスルフィニル基」における「アルケニル」としては、前記アルケニル基と同じものが挙げられる。

[0032] 「アルケニルオキシ基」としては具体的には、エテニルオキシ基、プロペニルオキシ基、1-メチルエテニルオキシ基、ブテニルオキシ基、2-メチルプロペニルオキシ基、1-メチルプロペニルオキシ基、ペンテニルオキシ基、3-メチルブテニルオキシ基、2-メチルブテニルオキシ基、1-エチルプロペニルオキシ基、ヘキセニルオキシ基、4-メチルペンテニルオキシ基、3-メチルペンテニルオキシ基、2-メチルペンテニルオキシ基、1-メチルペンテニルオキシ基、3, 3-ジメチルブテニルオキシ基、1, 2-ジメチルブテニルオキシ基、ヘプテニルオキシ基、1-メチルヘキセニルオ

キシ基、1-エチルペンテニルオキシ基、オクテニルオキシ基、1-メチルヘプテニルオキシ基、2-エチルヘキセニルオキシ基、ノネニルオキシ基、またはデセニルオキシ基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6アルケニルオキシ基、更に好ましくは炭素数2~5のアルケニルオキシ基が挙げられる。

「アルケニルカルボニル基」として具体的には、エテニルカルボニル基、プロペニルカルボニル基、1-メチルエテニルカルボニル基、ブテニルカルボニル基、2-メチルプロペニルカルボニル基、1-メチルプロペニルカルボニル基、ペンテニルカルボニル基、3-メチルブテニルカルボニル基、2-メチルブテニルカルボニル基、1-エチルプロペニルカルボニル基、ヘキセニルカルボニル基、4-メチルペンテニルカルボニル基、3-メチルペンテニルカルボニル基、2-メチルペンテニルカルボニル基、1-メチルペンテニルカルボニル基、3, 3-ジメチルブテニルカルボニル基、1, 2-ジメチルブテニルカルボニル基、ヘプテニルカルボニル基、1-メチルヘキセニルカルボニル基、1-エチルペンテニルカルボニル基、オクテニルカルボニル基、1-メチルヘプテニルカルボニル基、2-エチルヘキセニルカルボニル基、ノネニルカルボニル基、またはデセニルカルボニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数3~6アルケニルカルボニル基、更に好ましくは炭素数3~5のアルケニルカルボニル基が挙げられる。

「アルケニルカルボニルオキシ基」として具体的には、上記「アルケニルカルボニル基」のカルボニル基に酸素原子が結合したものが挙げられる。好ましくは、炭素数3~6のアルケニルカルボニルオキシ基、更に好ましくは炭素数3~5のアルケニルカルボニルオキシ基が挙げられる。

[0033] 「アルケニルオキシカルボニル基」として具体的には、エテニルオキシカルボニル基、プロペニルオキシカルボニル基、1-メチルエテニルオキシカルボニル基、ブテニルオキシカルボニル基、2-メチルプロペニルオキシカルボニル基、1-メチルプロペニルオキシカルボニル基、ペンテニルオキシカルボニル基、3-メチルブテニルオキシカルボニル基、2-メチルブテニルオキシカルボニル基、1-エチルプロペニルオキシカルボニル基、ヘキセニルオキシカルボニル基、4-メチルペンテニルオキシカルボニル基、3-メチルペンテニルオキシカルボニル基、2-メチルペンテニルオキシカルボニル基、1-メチルペンテニルオキシカルボニル基、3, 3-ジメチルブテニルオキシカルボニル基、1, 2-ジメチルブテニルオキシカルボニル基、ヘプテニルオキシカルボニル基、1-メチルヘキセニルオキシカルボニル基、1-エチルペンテニルオキシカルボニル基、オクテニルオキシカルボニル基、1-メチルヘプテニルオキシカルボニル基、2-エチルヘキセニルオキシカルボニル基、ノネニルオキシカルボニル基、またはデセニルオキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数3~6アルケニルオキシカルボニル基、更に好ましくは炭素数3~5のアルケニルオキシカルボニル基が挙げられる。

シカルボニル基、1-メチルペンテニルオキシカルボニル基、3, 3-ジメチルブテニルオキシカルボニル基、1, 2-ジメチルブテニルオキシカルボニル基、ヘプテニルオキシカルボニル基、1-メチルヘキセニルオキシカルボニル基、1-エチルペンテニルオキシカルボニル基、オクテニルオキシカルボニル基、1-メチルヘプテニルオキシカルボニル基、2-エチルヘキセニルオキシカルボニル基、ノネニルオキシカルボニル基、またはデセニルオキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数3~6のアルケニルオキシカルボニル基、更に好ましくは炭素数3~5のアルケニルオキシカルボニル基が挙げられる。

[0034] 「アルケニルスルホニル基」として具体的には、エテニルスルホニル基、プロペニルスルホニル基、1-メチルエテニルスルホニル基、ブテニルスルホニル基、2-メチルプロペニルスルホニル基、1-メチルプロペニルスルホニル基、ペンテニルスルホニル基、3-メチルブテニルスルホニル基、2-メチルブテニルスルホニル基、1-エチルプロペニルスルホニル基、ヘキセニルスルホニル基、4-メチルペンテニルスルホニル基、3-メチルペンテニルスルホニル基、2-メチルペンテニルスルホニル基、1-メチルペンテニルスルホニル基、3, 3-ジメチルブテニルスルホニル基、1, 2-ジメチルブテニルスルホニル基、ヘプテニルスルホニル基、1-メチルヘキセニルスルホニル基、1-エチルペンテニルスルホニル基、オクテニルスルホニル基、1-メチルヘプテニルスルホニル基、2-エチルヘキセニルスルホニル基、ノネニルスルホニル基、またはデセニルスルホニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6のアルケニルスルホニル基、更に好ましくは炭素数2~5のアルケニルスルホニル基が挙げられる。

「アルケニルスルフィニル基」として具体的には、エテニルスルフィニル基、プロペニルスルフィニル基、1-メチルエテニルスルフィニル基、ブテニルスルフィニル基、2-メチルプロペニルスルフィニル基、1-メチルプロペニルスルフィニル基、ペンテニルスルフィニル基、3-メチルブテニルスルフィニル基、2-メチルブテニルスルフィニル基、1-エチルプロペニルスルフィニル基、ヘキセニルスルフィニル基、4-メチルペンテニルスルフィニル基、3-メチルペンテニルスルフィニル基、2-メチルペンテニルスルフィニル基、1-メチルペンテニルスルフィニル基、3, 3-ジメチルブテニルスル

ルフィニル基、1, 2-ジメチルブテニルスルフィニル基、ヘプテニルスルフィニル基、1-メチルヘキセニルスルフィニル基、1-エチルペンテニルスルフィニル基、オクテニルスルフィニル基、1-メチルヘプテニルスルフィニル基、2-エチルヘキセニルスルフィニル基、ノネニルスルフィニル基、またはデセニルスルフィニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6のアルケニルスルフィニル基、更に好ましくは炭素数2~5のアルケニルスルフィニル基が挙げられる。

[0035] 「アルキニルオキシ基」、「アルキニルカルボニル基」、「アルキニルカルボニルオキシ基」、「アルキニルスルホニル基」、「アルキニルスルフィニル基」および「アルキニルオキシカルボニル基」における「アルキニル」としては、前記アルキニル基と同じものが挙げられる。

「アルキニルオキシ基」として具体的には、エチニルオキシ基、プロピニルオキシ基、ブチニルオキシ基、ペンチニルオキシ基、3-メチルブチニルオキシ基、ヘキシニルオキシ基、4-メチルペンチニルオキシ基、3-メチルペンチニルオキシ基、3, 3-ジメチルブチニルオキシ基、ヘプチニルオキシ基、オクチニルオキシ基、3-メチルヘプチニルオキシ基、3-エチルヘキシニルオキシ基、ノニルオキシ基、またはデシニルオキシ基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6のアルキニルオキシ基、更に好ましくは炭素数2~5のアルキニルオキシ基が挙げられる。

「アルキニルカルボニル基」として具体的には、エチニルカルボニル基、プロピニルカルボニル基、ブチニルカルボニル基、ペンチニルカルボニル基、3-メチルブチニルカルボニル基、ヘキシニルカルボニル基、4-メチルペンチニルカルボニル基、3-メチルペンチニルカルボニル基、3, 3-ジメチルブチニルカルボニル基、ヘプチニルカルボニル基、オクチニルカルボニル基、3-メチルヘプチニルカルボニル基、3-エチルヘキシニルカルボニル基、ノニルカルボニル基、またはデシニルカルボニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数3~6のアルキニルカルボニル基、更に好ましくは炭素数3~5のアルキニルカルボニル基が挙げられる。

[0036] 「アルキニルカルボニルオキシ基」として具体的には、上記「アルキニルカルボニル基」のカルボニル基に酸素原子が結合したものが挙げられる。好ましくは、炭素数3~6のアルキニルカルボニルオキシ基、更に好ましくは炭素数3~5のアルキニルカ

ルボニルオキシ基が挙げられる。

「アルキニルスルホニル基」として具体的には、エチニルスルホニル基、プロピニルスルホニル基、ブチニルスルホニル基、ペンチニルスルホニル基、3-メチルブチニルスルホニル基、ヘキシニルスルホニル基、4-メチルペンチニルスルホニル基、3-メチルペンチニルスルホニル基、3, 3-ジメチルブチニルスルホニル基、ヘプチニルスルホニル基、オクチニルスルホニル基、3-メチルヘプチニルスルホニル基、3-エチルヘキシニルスルホニル基、ノニルスルホニル基、またはデシニルスルホニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6のアルキニルスルホニル基、更に好ましくは炭素数2~5のアルキニルスルホニル基が挙げられる。

「アルキニルスルフィニル基」として具体的には、エチニルスルフィニル基、プロピニルスルフィニル基、ブチニルスルフィニル基、ペンチニルスルフィニル基、3-メチルブチニルスルフィニル基、ヘキシニルスルフィニル基、4-メチルペンチニルスルフィニル基、3-メチルペンチニルスルフィニル基、3, 3-ジメチルブチニルスルフィニル基、ヘプチニルスルフィニル基、オクチニルスルフィニル基、3-メチルヘプチニルスルフィニル基、3-エチルヘキシニルスルフィニル基、ノニルスルフィニル基、またはデシニルスルフィニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数2~6のアルキニルスルフィニル基、更に好ましくは炭素数2~5のアルキニルスルフィニル基が挙げられる。

[0037] 「アルキニルオキシカルボニル基」として具体的には、エチニルオキシカルボニル基、プロピニルオキシカルボニル基、ブチニルオキシカルボニル基、ペンチニルオキシカルボニル基、3-メチルブチニルオキシカルボニル基、ヘキシニルオキシカルボニル基、4-メチルペンチニルオキシカルボニル基、3-メチルペンチニルオキシカルボニル基、3, 3-ジメチルブチニルオキシカルボニル基、ヘプチニルオキシカルボニル基、オクチニルオキシカルボニル基、3-メチルヘプチニルオキシカルボニル基、3-エチルヘキシニルオキシカルボニル基、ノニルオキシカルボニル基、またはデシニルオキシカルボニル基等が挙げられる。好ましくは、炭素数3~6のアルキニルオキシカルボニル基、更に好ましくは炭素数3~5のアルキニルオキシカルボニル基が挙げられる。

「シクロアルキルカルボニル基」、「シクロアルキルカルボニルオキシ基」、「シクロア

ルキルスルホニル基」および「シクロアルキルスルフィニル基」における「シクロアルキル」としては、前記シクロアルキル基と同じものが挙げられる。

[0038] 「シクロアルキルカルボニル基」として具体的には、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基、シクロヘプチルカルボニル基、またはシクロオクチルカルボニル基が挙げられる。

「シクロアルキルカルボニルオキシ基」として具体的には、上記「シクロアルキルカルボニル基」のカルボニル基に酸素原子が結合したものが挙げられる。具体的には、シクロプロピルカルボニルオキシ基、シクロブチルカルボニルオキシ基、シクロペンチルカルボニルオキシ基、シクロヘキシルカルボニルオキシ基、シクロヘプチルカルボニルオキシ基、またはシクロオクチルカルボニルオキシ基が挙げられる。

「シクロアルキルスルホニル基」として具体的には、シクロプロピルスルホニル基、シクロブチルスルホニル基、シクロペンチルスルホニル基、シクロヘキシルスルホニル基、シクロヘプチルスルホニル基、またはシクロオクチルスルホニル基が挙げられる。

「シクロアルキルスルフィニル基」として具体的には、シクロプロピルスルフィニル基、シクロブチルスルフィニル基、シクロペンチルスルフィニル基、シクロヘキシルスルフィニル基、シクロヘプチルスルフィニル基、またはシクロオクチルスルフィニル基が挙げられる。

「シクロアルコキシカルボニル基」における「シクロアルコキシ」としては、前記シクロアルコキシ基と同じものが挙げられる。具体的には、シクロプロピルオキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、シクロヘプチルオキシカルボニル基、またはシクロオクチルオキシカルボニル基が挙げられる。

[0039] 「アリールオキシ基」、「アリールカルボニル基」、「アリールオキシカルボニル基」、「アリールカルボニルオキシ基」、「アリールスルホニル基」、および「アリールスルフィニル基」におけるアリールとしては前記アリール基と同じものが挙げられる。具体的な「アリールオキシ基」としては、フェノキシ基、1-ナフトキシ基または2-ナフトキシ基が挙げられる。具体的な「アリールカルボニル基」としては、ベンゾイル基、1-ナフトロイル基または2-ナフトロイル基が挙げられる。具体的な「アリールオキシカルボニル

基」としては、フェノキシカルボニル基、1-ナフトキシカルボニル基または2-ナフトキシカルボニル基が挙げられる。具体的な「アリールカルボニルオキシ基」としては、ベンゾイルオキシ基、1-ナフトイルオキシ基または2-ナフトイルオキシ基が挙げられる。具体的な「アリールスルホニル基」としてはフェニルスルホニル基、1-ナフチルスルホニル基、2-ナフチルスルホニル基が挙げられる。具体的な「アリールスルフィニル基」としては、フェニルスルフィニル基、1-ナフチルスルフィニル基、2-ナフチルスルフィニル基が挙げられる。

[0040] 「ヘテロアリールオキシ基」、「ヘテロアリールカルボニル基」、「ヘテロアリールオキシカルボニル基」、「ヘテロアリールカルボニルオキシ基」、「ヘテロアリールスルホニル基」および「ヘテロアリールスルフィニル基」におけるヘテロアリールとしては前記ヘテロアリール基と同じものが挙げられる。具体的な「ヘテロアリールオキシ基」としては、ピロリルオキシ基、ピリジルオキシ基、ピラジニルオキシ基、ピリミジニルオキシ基、ピリダジニルオキシ基、フリルオキシ基、チエニルオキシ基が挙げられる。具体的な「ヘテロアリールカルボニル基」としては、ピロリルカルボニル基、ピリジルカルボニル基、ピラジニルカルボニル基、ピリミジニルカルボニル基、ピリダジニルカルボニル基、フリルカルボニル基、チエニルカルボニル基等が挙げられる。具体的な「ヘテロアリールオキシカルボニル基」としては、ピロリルオキシカルボニル基、ピリジルオキシカルボニル基、ピラジニルオキシカルボニル基、ピリミジニルオキシカルボニル基、ピリダジニルオキシカルボニル基、フリルオキシカルボニル基、チエニルオキシカルボニル基が挙げられる。具体的な「ヘテロアリールカルボニルオキシ基」としては、ピロリルカルボニルオキシ基、ピリジルカルボニルオキシ基、ピラジニルカルボニルオキシ基、ピリミジニルカルボニルオキシ基、ピリダジニルカルボニルオキシ基、フリルカルボニルオキシ基、チエニルカルボニルオキシ基が挙げられる。具体的な「ヘテロアリールスルホニル基」としては、ピロリルスルホニル基、ピリジルスルホニル基、ピラジニルスルホニル基、ピリミジニルスルホニル基、ピリダジニルスルホニル基、フリルスルホニル基、チエニルスルホニル基が挙げられる。具体的な「ヘテロアリールスルフィニル基」としては、ピロリルスルフィニル基、ピリジルスルフィニル基、ピラジニルスルフィニル基、ピリミジニルスルフィニル基、ピリダジニルスルフィニル基、フリルスルフィニル基、チエ

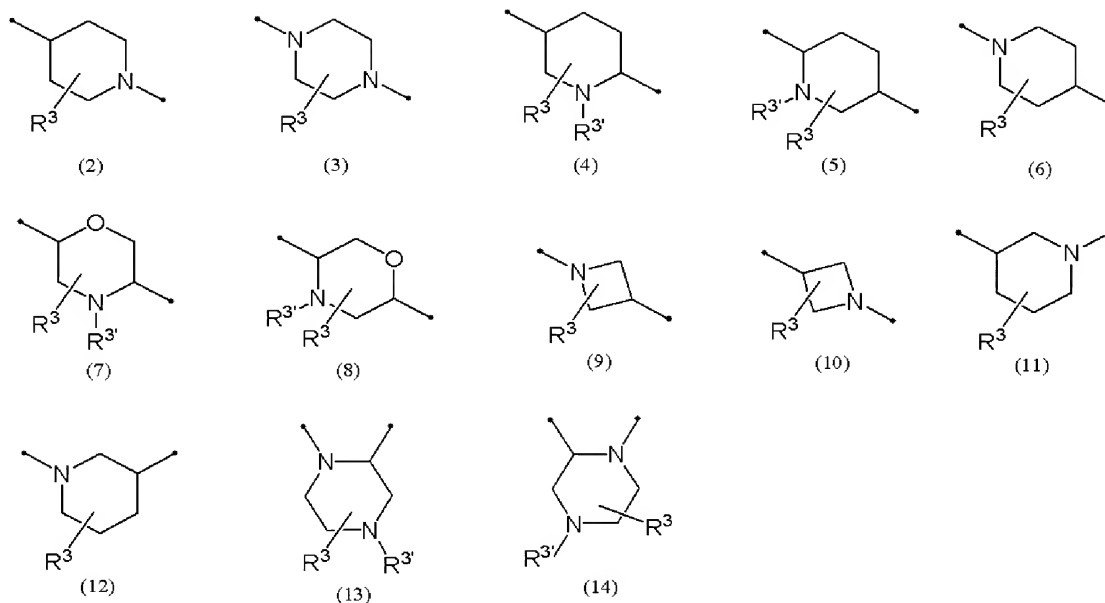
ニルスルフィニル基が挙げられる。

[0041] A^1 における「飽和の含窒素ヘテロ環」としては、1～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子および0～1個の硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子(少なくとも1個は窒素原子である。)を含む4～8員の飽和の含窒素ヘテロ環が挙げられ、該硫黄原子は1または2個の酸素原子で置換されていてもよい。具体的にはアゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリンー1ーオキシド、チオモルホリンー1, 1ージオキシド、パーヒドロアゼピン、2,6ージメチルピペリジン、3,5ージメチルピペリジン、2,6ージメチルピペラジン、2,6ージメチルホリン、3, 5ージメチルモルホリン、2,6ージメチルチオモルホリンまたは3, 5ージメチルチオモルホリン等が挙げられる。

また、 A^1 における「不飽和の含窒素ヘテロ環」としては、1もしくは2の二重結合を環内に有する、1～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子および0～1個の硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子(少なくとも1個は窒素原子である)を含む5～7員の不飽和の含窒素ヘテロ環が挙げられ、該硫黄原子は1または2個の酸素原子で置換されていてもよい。具体的には、環内に1個の二重結合を有する5員環の非芳香性の不飽和含窒素ヘテロ環や、環内に1もしくは2個の二重結合を有する6～7員環の非芳香性の不飽和含窒素ヘテロ環等が挙げられる。

A^1 における「飽和または不飽和の含窒素飽和ヘテロ環」として、好ましくは、以下の式(2)～(14)：

[化2]



(式中、 R^3 および $R^{3'}$ は、独立して、水素原子または置換もしくは無置換のアルキル基を表し、置換位置は化学的に安定であれば特に限定されない。)

から選択される飽和の含窒素ヘテロ環の二価基、または前記二価基において、環を形成する炭素—炭素結合または炭素—窒素結合の1または2個が二重結合に置換された不飽和の非芳香族性のヘテロ環の二価基が挙げられる。

A^1 は好ましくは、上記式(2)～(14)で表される飽和の含窒素ヘテロ環の二価基から選択される。

[0042] A^2 における芳香族炭素環としては、ベンゼン環またはナフタレン環が挙げられ、結合位置は特に限定されない。

A^2 における芳香族ヘテロ環としては0～3個の窒素原子、0～1個の酸素原子、および0～1個の硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を含有する5～10員の単環性もしくは二環性の芳香族ヘテロ環が挙げられ、結合位置は、化学的に安定であれば特に限定されない。具体的には、フラン、チオフェン、ピロール、ピリジン、インドール、イソインドール、キノリン、イソキノリン、ピラゾール、イミダゾール、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、チアゾール、またはオキサゾール等が挙げられる。

[0043] 置換アルキル基、置換アルケニル基および置換アルキニル基の「置換基」としては、以下の(a)～(c)からなる群から選ばれる：

- (a) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メルカプト基、およびハロアルコキシ基；
- (b) アルコキシ基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、アルキルカルボニルオキシ基、およびアルキルチオ基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、またはアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。)；
- (c) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のスルファモイル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、および置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシ基。

そして、該基は同一もしくは異なる置換基が1または複数、好ましくは1～5個、更に好ましくは1～3個置換することができる。

[0044] 置換シクロアルキル基および置換飽和ヘテロ環基における「置換基」としては、以下の(d)～(f)からなる群から選ばれる：

- (d) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、およびハロアルコキシ基；
- (e) アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシカルボニル基、およびアルキルチオ基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、または同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、またはアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。)；
- (f) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、置換もしくは無置換のスルファモイル基、置換もしくは無置換のアリール基、置換もしくは無置換のヘテロアリール基、置換もしくは無置換の飽和ヘテロ環基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、および置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシ基。

換のヘテロアリール基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、および置換もしくは無置換のヘテロアリールオキシ基。

そして、該基は同一もしくは異なる置換基が1または複数、好ましくは1～5個、更に好ましくは1～3個置換することができる。

[0045] 置換アリール基、置換ヘテロアリール基、置換アリールオキシ基、および置換ヘテロアリールオキシ基における「置換基」としては、以下の(g)～(j)からなる群から選択される：

(g) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、ハロアルキル基、およびハロアルコキシ基；

(h) アルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、アルコキシカルボニル基、およびアルキルチオ基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、またはアルキルスルホニル基で置換されていてもよい。)；

(i) シクロアルキル基および飽和ヘテロ環基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルキル基またはアルコキシ基で置換されていてもよい。)；

(j) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、および置換もしくは無置換のスルファモイル基。

そして、該基は同一もしくは異なる置換基が1または複数、好ましくは1～5個、更に好ましくは1～3個置換することができる。

[0046] 置換アミノ基、置換カルバモイル基および置換スルファモイル基における「置換基」としては、以下の(k)～(m)からなる群から選ばれる：

(k) アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルキルカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルキルスルホニル基、アルキルスルフィニル基、シクロアルキル基、シクロアルキルカルボニル基、シクロアルコキシカルボニル基、シクロアルキルスルホニル基、およびシクロアルキルスルフィニル基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、

カルボキシ基、アルコキシ基またはアルコキシカルボニル基で置換されていてもよい。);

(l) アリール基、アリールカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アリールスルホニル基、アリールスルフィニル基、ヘテロアリール基、ヘテロアリールカルボニル基、ヘテロアリールオキシカルボニル基、ヘテロアリールスルホニル基、およびヘテロアリールスルフィニル基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基またはアルキルチオ基で置換されていてもよい。);

(m) 2個の置換基が一緒になって、窒素原子とともに、1~2個の窒素原子、0~1個の酸素原子、0~1個の硫黄原子から選択される1~4個のヘテロ原子を有する4~7員の含窒素飽和ヘテロ環を形成する基(該含窒素飽和ヘテロ環は、化学的に安定であれば任意の炭素原子上もしくは窒素原子上で、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、アルキル基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基またはアルキルカルボニル基で置換されていてもよい。)。そして、化学的に安定であれば同一もしくは異なる1または2個の置換で置換されていてもよい。

[0047] 前記「含窒素飽和ヘテロ環」として具体的には、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1, 1-ジオキシド、パーヒドロアゼピン等が挙げられる。

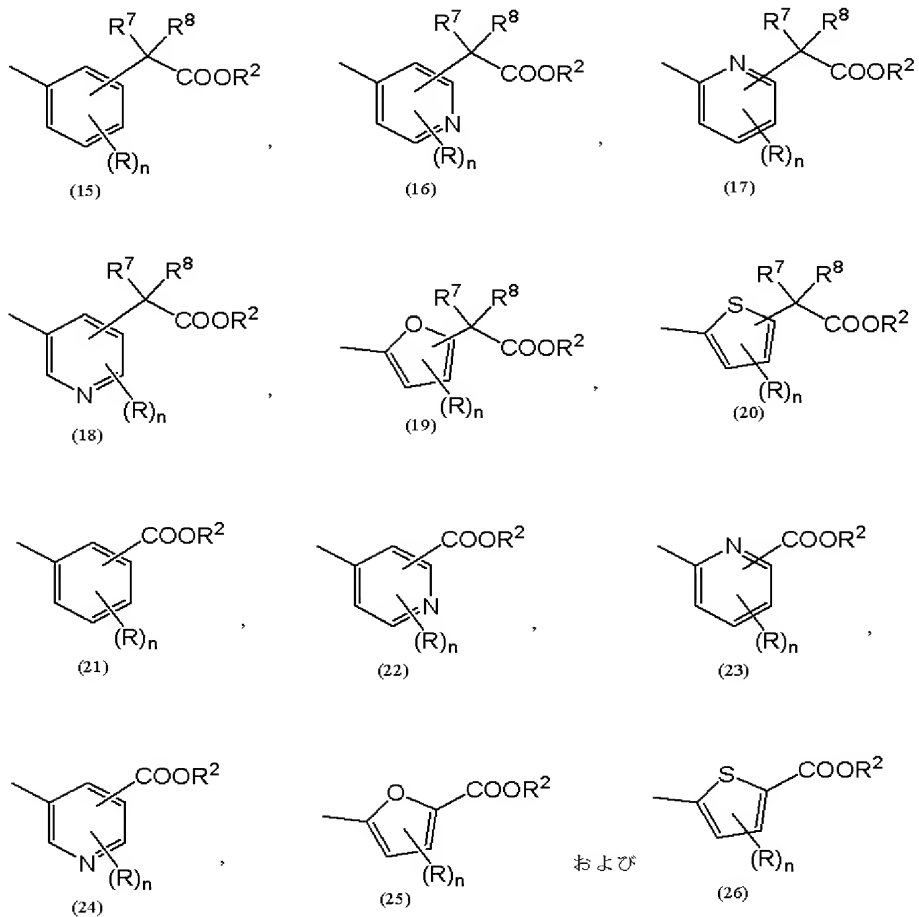
本明細書において、アルキレンが置換されている場合の「置換基」としては、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基等が挙げられ、同一もしくは異なる置換基が1または複数、好ましくは1~5個、更に好ましくは1~3個置換することができる。

[0048] 式(1)において、 A^2 は好ましくは、ベンゼン環、または5もしくは6員の0~2の窒素原子、0~1の酸素原子および0~1の硫黄原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を有する芳香族ヘテロ環を表わし、化学的に安定であれば置換位置は特に限定されない。更に好ましくはベンゼン、ピリジンまたはフランが挙げられる。

式(1)において L^3 は、好ましくは単結合、または炭素数1~4、好ましくは炭素数1~3の直鎖状もしくは分枝状のアルキレンを表す。更に好ましくは、単結合、メチレン、エチレン、1-メチルメチレン、1, 1-ジメチルメチレンである。

[0049] 式(1)において、「 $-A^2-L^3-CO R^2$ 」に相当する部分構造は、好ましくは以下の式(15)～(26):

[化3]



[式中、 R^2 は前記と同義であり、 R^7 および R^8 は独立して水素原子または炭素数1～3のアルキル基を表し、 R は水素原子、ハロゲン原子、ハロアルキル基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のハロアルキル基、炭素数1～6のハロアルコキシ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、または1～2の窒素原子、0～1の酸素原子および0～1の硫黄原子から選択される1もしくは2個のヘテロ原子を含む4～8員の飽和含窒素ヘテロ環基(該飽和含窒素ヘテロ環基は、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、および炭素数2～6のアルコキシカルボニル基から選択される1または複数

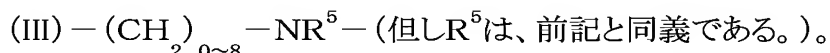
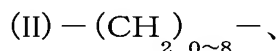
の置換基で置換されていてもよい。)を表し、nは、0～2の整数を表し、そしてnが2を表す場合、Rは同一もしくは異なってもよい。また、化学的に安定であれば置換位置は特に限定されない。)からなる群から選択される。更に好ましくは前記式(15)～(20)におけるR⁷およびR⁸は水素原子を表す。

[0050] 式(1)において、「-L¹-A¹-L²」に相当する部分構造の好適な例について以下に説明する。

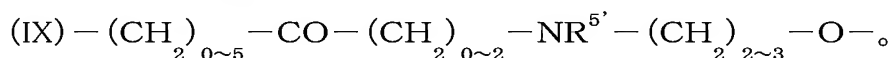
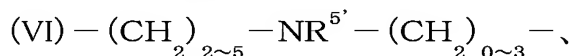
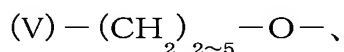
A¹の環上の窒素原子がL¹と結合している場合、好ましいL¹として、下記の(I)で示される基が挙げられる(ここでL¹は、左側の結合でアデニン骨格と結合している):



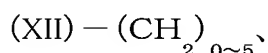
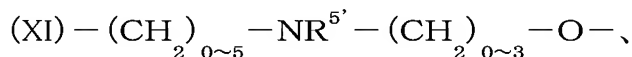
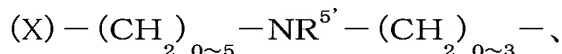
A¹の環上の炭素原子がL¹と結合している場合、好ましいL¹として、下記の(II)～(III)で示される基が挙げられる(ここでL¹は、左側の結合でアデニン骨格と結合している。):



A¹の環上の窒素原子がL²と結合している場合、好ましいL²として、下記の(IV)～(IX)で示される基が挙げられる(ここでL²は、左側の結合でA¹と結合している。):



A¹の環上の炭素原子がL²と結合している場合、好ましいL²として、下記の(X)～(XII)で示される基が挙げられる(ここでL²は、左側の結合でA¹と結合している。):



(上記式(IV)～(XIII)における R^5 は、水素原子または炭素数1～3のアルキル基を表す。))。

[0051] 式(1)において、 R^2 は好ましくは、炭素数1～4のアルキル基、炭素数3～8のアルキルカルボニルオキシアルキル基、6～10員のアリールカルボニルオキシアルキル基、5～10員のヘテロアリールカルボニルオキシアルキル基または置換もしくは無置換のアミノ基で置換されたアルキル基を表す。ここで置換もしくは無置換のアミノ基で置換されたアルキル基として好ましくは、ジアルキルアミノアルキル基、モルホリノ基、1-ピペリジニル基、ピペラジノ基もしくは1-ピロリジニル基で置換されたアルキル基を表す。前記アルキルカルボニルオキシアルキル基として具体的には、アセトキシメチル基、1-アセトキシエチル基等が挙げられる。前記アリールカルボニルオキシアルキル基として具体的には、ベンゾイルオキシメチル基等が挙げられる。前記置換もしくは無置換のアミノ基で置換されたアルキル基として具体的には、4-ジメチルアミノブチル基、4-モルホリノブチル基等のジアルキルアミノアルキル基が挙げられる。 R^2 は更に好ましくは、メチル基を表す。

式(1)において、Xは好ましくは、酸素原子、または単結合を表す。Xが NR^4 で表される場合、 R^4 は好ましくは、水素原子、または炭素数1～3のアルキル基を表し、更に好ましくは水素原子またはメチル基を表す。

[0052] 式(1)において、 R^1 は好ましくは、置換もしくは無置換の炭素数1～6の直鎖状もしくは分枝状のアルキル基を表す。具体的には、それぞれ置換もしくは無置換のメチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、1-メチルエチル基、1-メチルプロピル基、2-メチルブチル基等が挙げられる。更に好ましくは、直鎖状の炭素数1～4のアルキル基を表す。

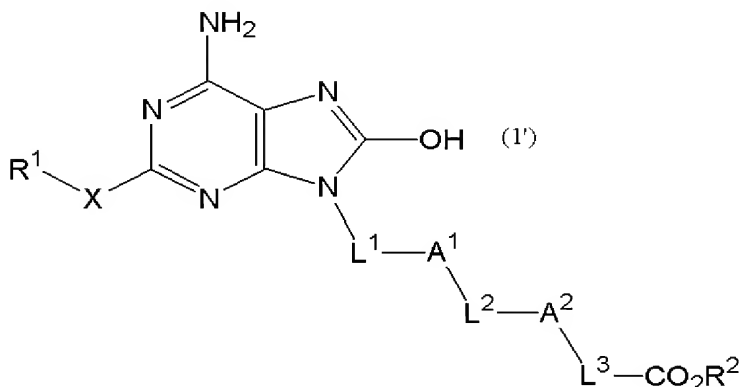
R^1 が置換アルキル基を表す場合の置換基としては、上述のアルキル基の置換基が挙げられるが、該アルキル基の置換基として好ましくは、フッ素原子、水酸基、炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基、または炭素数1～4の直鎖状もしくは分枝状のアルキルチオ基等が挙げられる。更に好ましくは、該置換基としては水酸基、または炭素数1～3の直鎖状もしくは分枝状のアルコキシ基が挙げられ、1～3個の置換基で置換されていてもよい。

[0053] 本発明のアデニン化合物は、置換基の種類によっては、全ての互変異性体、幾何異性体、立体異性体を含む概念であり、それらの混合物であってもよい。

すなわち、式(1)の化合物において不斉炭素原子がひとつ以上存在する場合には、ジアステレオマーや光学異性体が存在するが、これらジアステレオマーや光学異性体の混合物や単離されたものも本発明に含まれる。

また、式(1)で示されるアデニン化合物とその互変異性体は化学的に等価であり、本発明のアデニン化合物はその互変異性体も含む。該互変異性体は具体的には、式(1'):

[化4]



(式中、 R^1 、 R^2 、 A^1 、 A^2 、 X 、 L^1 、 L^2 、および L^3 は前記と同義である。)

で表されるヒドロキシ体である。

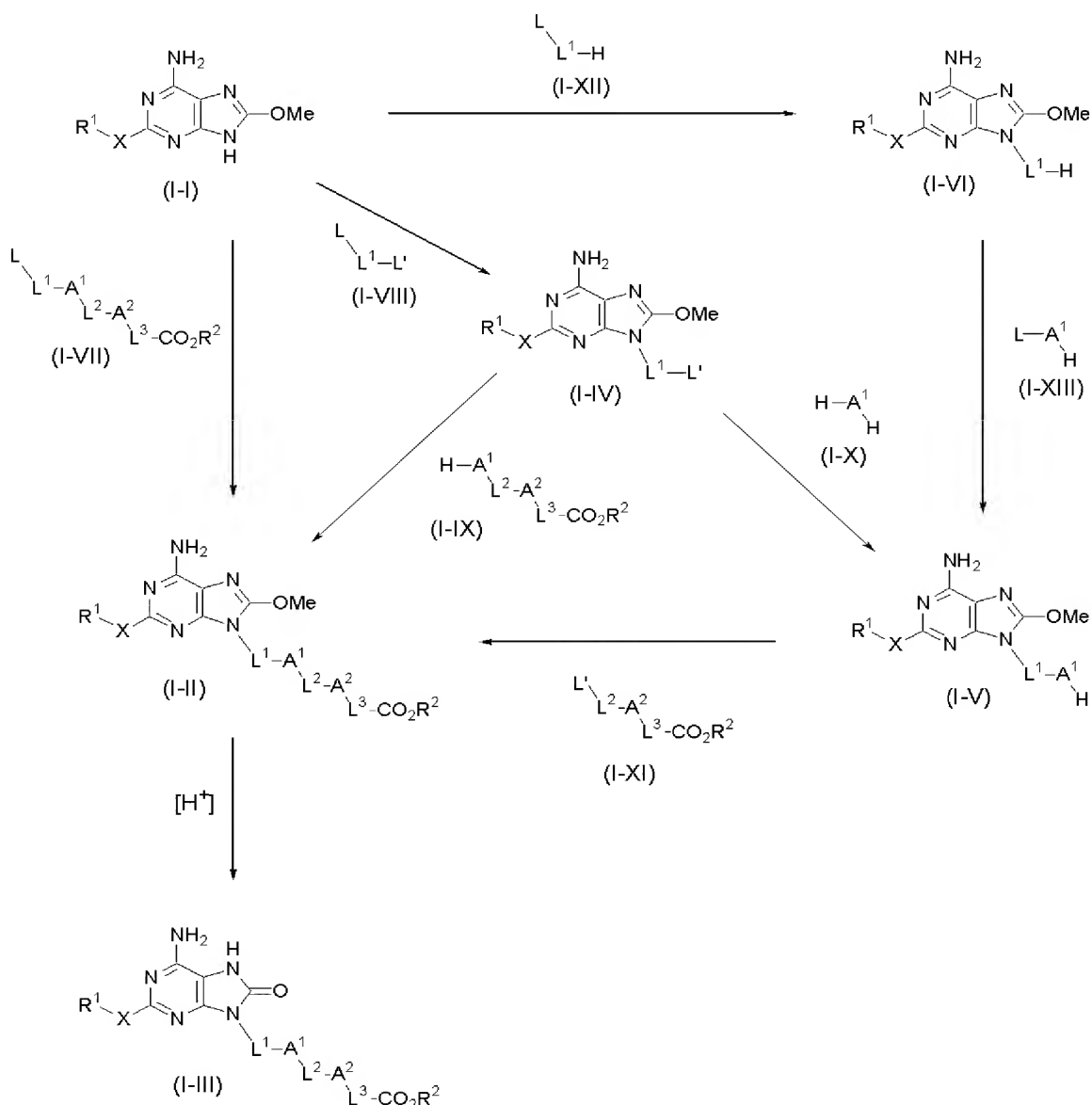
[0054] 薬学上許容される塩としては、酸付加塩および塩基付加塩が挙げられる。例えば、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、ピルビン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パラトルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられ、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩等の無機塩基塩、トリエチルアンモニウム塩、トリエタノールアンモニウム塩、ピリジニウム塩、ジイソプロピルアンモニウム塩等の有機塩基塩等が挙げられ、更にはアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの塩基性あるいは酸性アミノ酸といったアミノ酸塩が挙げられる。また、式(1)で

表される化合物は、水和物、またはエタノール和物等の溶媒和物であってもよい。

一般式(1)で表される化合物は、以下の方法で製造することができる。なお、以下に記載のない出発原料化合物は、以下の方法に準じ、あるいは公知の方法またはそれに準じた方法に従い製造することができる。

[0055] 製造方法1

[化5]



(式中、L、L'は同一または異なってもよい脱離基を表し、A¹、A²、R¹、R²、X、L¹、L²、およびL³は前記と同義である。)

ここで脱離基としては、アルキル化反応もしくはアシル化反応におけるハロゲン原子、脱水縮合反応における水酸基、アミンの還元アルキル化反応におけるオキシ基等を挙げることができる。

[0056] [工程1]

化合物(I-II)は、化合物(I-I)と化合物(I-VII)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。塩基としては、例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム等の金属水素化物、またはt-ブトキシナトリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

[0057] [工程2]

化合物(I-III)は、化合物(I-II)を酸性条件下で処理することにより得ることができる。酸処理に用いる酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸もしくは硫酸等の無機酸、またはトリフルオロ酢酸等の有機酸等を用いることができる。溶媒としては例えば、水、または、水と有機溶媒との混合溶媒を用いることができる。前記有機溶媒としては、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒、またはメタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

なお、化合物(I-I)から化合物(I-II)を製造する工程において、化合物(I-I)を、上記工程1と同様の方法で化合物(I-VIII)と反応させて化合物(I-IV)へと変換し、更に上記工程1と同様の方法、脱水縮合反応もしくは還元アルキル化反応等当業者に周知の方法で化合物(I-IX)と反応させて化合物(I-II)を得ることもできる。

[0058] また、化合物(I-IV)から化合物(I-II)を製造する工程において、化合物(I-IV)を、上

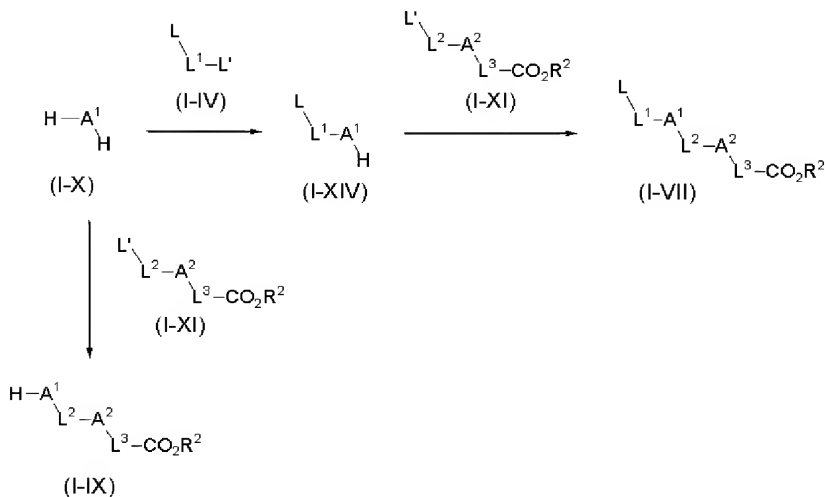
記工程1と同様の方法、脱水縮合反応もしくは還元アルキル化反応等当業者に周知の方法で化合物(I-X)と反応させて化合物(I-V)へと変換し、更に上記工程1と同様の方法で化合物(I-XI)と反応させて化合物(I-II)を得ることもできる。

また、化合物(I-I)から化合物(I-V)を製造する工程において、化合物(I-I)を、上記工程1と同様の方法で化合物(I-XII)と反応させて化合物(I-VI)へと変換し、更に上記工程1と同様の方法、脱水縮合反応もしくは還元アルキル化反応等当業者に周知の方法で化合物(I-XIII)と反応させて化合物(I-V)を得ることもできる。

[0059] [工程3]

また、化合物(I-VII)および化合物(I-IX)は以下に示す製造方法で製造することができる。

[化6]



(式中、L、およびL'は同一もしくは異なってもよい脱離基を表し、A¹、A²、R²、L¹、L²およびL³は前記と同義である。)

化合物(I-XIV)は、化合物(I-X)と化合物(I-IV)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。続いて、化合物(I-VII)は、化合物(I-IV)と化合物(I-XI)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。

また、化合物(I-IX)は、化合物(I-X)と化合物(I-XI)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。

[0060] 塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、

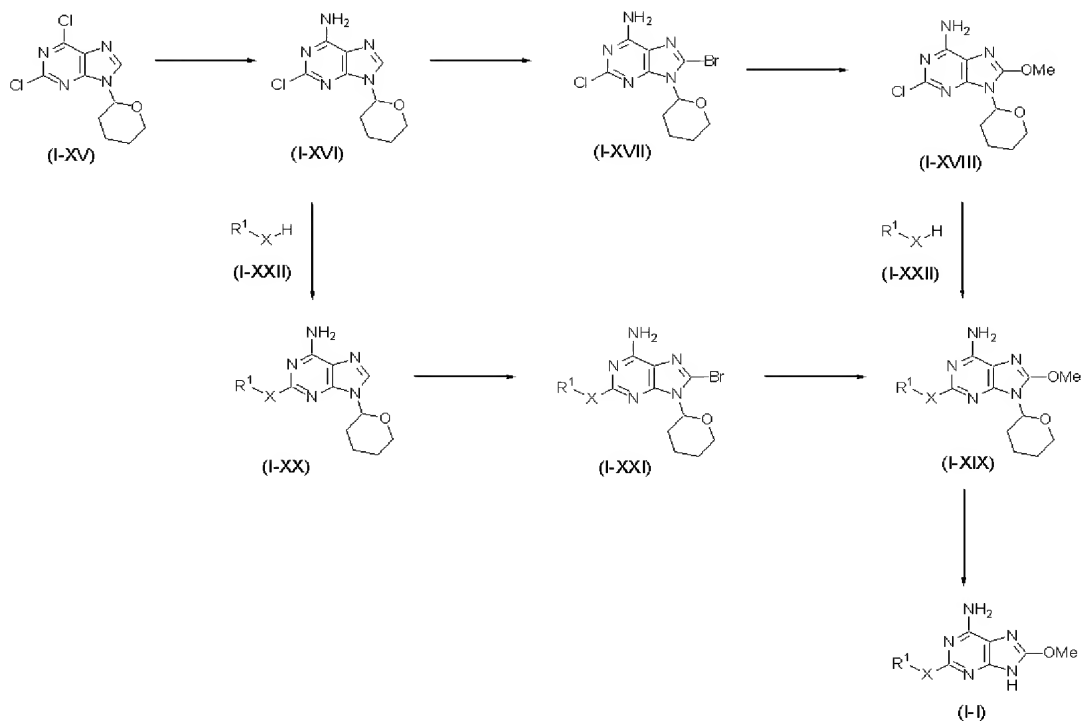
炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基、またはナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、メタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒、またはジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

また、本発明の化合物、またはその中間体がアミノ基、カルボキシ基、水酸基、またはオキシ基等の官能基を有している場合、必要に応じて保護、脱保護の技術を用いることができる。好適な保護基、保護する方法、および脱保護する方法としては、「Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.; 1990)」等に詳細に記載されている。

[0061] [工程4]

また、(I-I)は以下に示す製造方法で製造することができる。

[化7]



(式中、 R^1 およびXは前記と同義である。)

化合物(I-XVI)は、化合物(I-XV)とアンモニアを水溶液中、有機溶媒中、あるいは水と有機溶媒の混合溶媒中反応させることにより得ることができる。

有機溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、ジグライム等のエーテル系溶媒、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、約室温から200℃までの範囲から選択される。反応には、適宜オートクレーブ等の反応容器を用いてもよい。

[0062] 化合物(I-XVII)は、化合物(I-XVI)のプロモ化により得ることができる。プロモ化剤としては例えば、臭素、臭化水素酸ペルブロミド、またはN-ブロモサクシミド等を用いることができ、反応において例えば、酢酸ナトリウム等の反応助剤を加えてもよい。溶媒としては例えば、四塩化炭素、塩化メチレンもしくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸、または二硫化炭素等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

化合物(I-XVIII)は、化合物(I-XVII)とナトリウムメトキシドを反応させることにより得る

ことができる。

有機溶媒としては例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、またはメタノール等のアルコール系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

また、化合物(I-XVIII)は、化合物(I-XVII)を、メタノールを含むアルカリ水溶液中で処理することによっても得ることができる。

[0063] アルカリ水溶液としては、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物等の水溶液を用いることができる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

化合物(I-XIX)は、化合物(I-XVIII)と化合物(I-XXII)とを反応させることにより得ることができる。

Xが NR^4 (R^4 は前述と同義)の場合、塩基存在下または非存在下に反応させる。塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、またはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、プロパノールもしくはブタノールなどのアルコール系溶媒、またはジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、約50°Cから200°Cまでの範囲から選択される。

Xが酸素原子または硫黄原子の場合は、塩基存在下に反応させる。塩基としては例えば、ナトリウムもしくはカリウム等のアルカリ金属、または水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、またはジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、約50°Cから200°Cまでの範囲から選択される。

[0064] また、XがSO₂の場合、対応するXが硫黄原子である製造中間体を、オキソン(Oxon e)(登録商標)またはm-クロロ過安息香酸(mCPBA)で酸化すればよい。

なお、化合物(I-XVI)から化合物(I-XIX)を製造する工程において、上記と同様の方法で、化合物(I-XX)を合成し、化合物(I-XXI)へと変換した後、化合物(I-XIX)を得ることもできる。

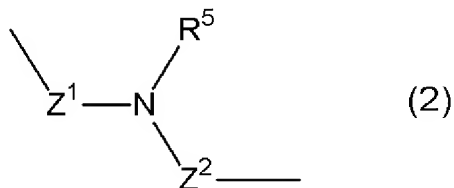
化合物(I-I)は、化合物(I-XIX)をメタノール等の有機溶媒中トリフルオロ酢酸で処理することによって得ることができる。

酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸もしくは硫酸等の無機酸、またはトリフルオロ酢酸等の有機酸等を用いることができる。溶媒としては例えば、水、または、水と有機溶媒との混合溶媒を用いることができる。前記有機溶媒としては、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒、またはメタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

[0065] 製造方法2

L²が、以下の式で表される基:

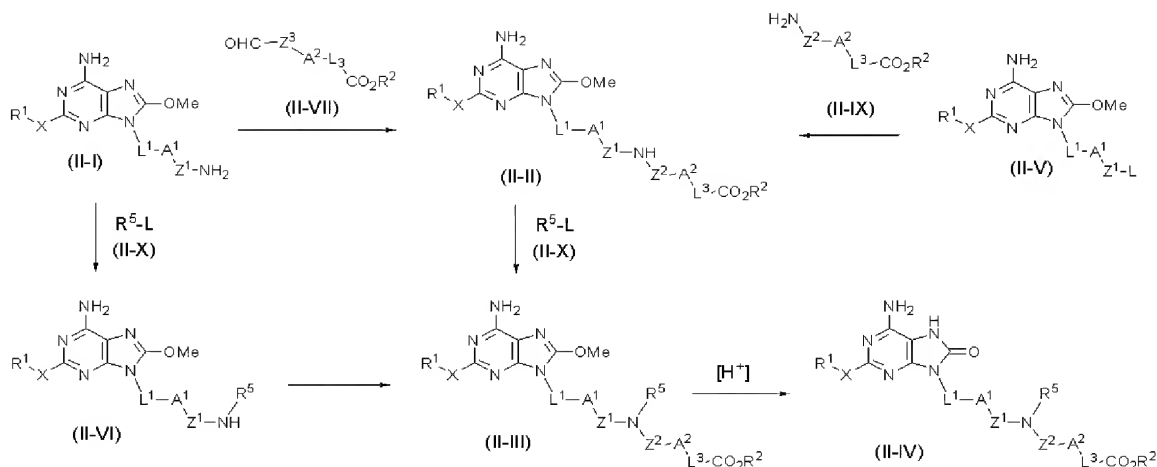
[化8]



(式中、Z¹、およびZ²はアルキレンを表し、そしてR⁵は前記と同義である。)

で表される場合、以下の方法により合成することができる。

[化9]



(式中、 L 、 L^1 、 A^1 、 A^2 、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 X 、 Z^1 、 Z^2 、および L^3 は前記と同義であり、 Z^3 は Z^2 の末端のメチレンが欠如したアルキレン基を表す。)

すなわち、化合物(II-I)をメタノール等の溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム($NaBH_4$)等の還元剤を用いて化合物(II-VII)のアルデヒド化合物と反応させることにより、化合物(II-II)を得ることができる。

[0066] また、化合物(II-V)を塩基存在下または非存在下、化合物(II-IX)と反応させることにより、化合物(II-II)を得ることもできる。塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、またはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、プロパノールもしくはブタノールなどのアルコール系溶媒、またはジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

R^5 が水素原子以外を表す場合、化合物(II-II)をアセトニトリルもしくはジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭酸カリウム等の塩基の存在下で、化合物(II-X)で表されるハロゲン化アルキル試薬と反応させることにより、化合物(II-III)を得ることができる。

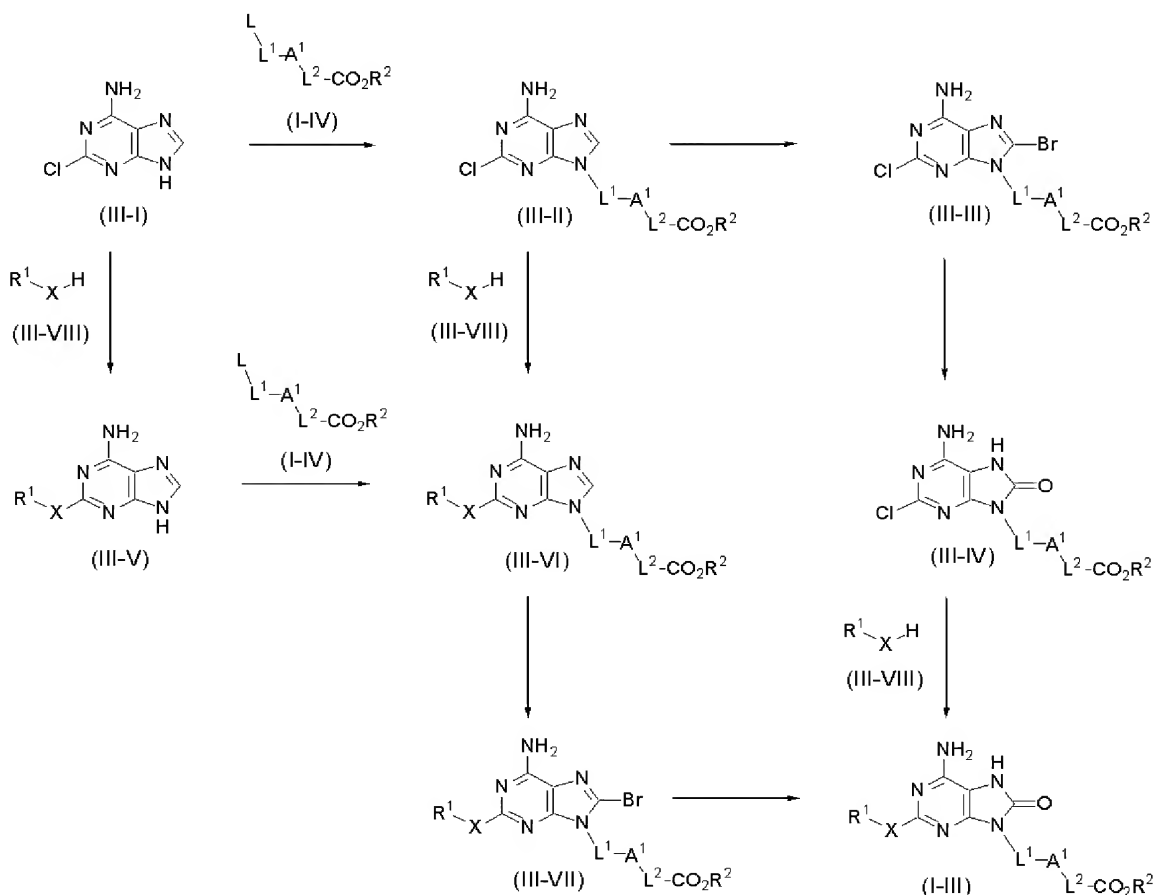
また、化合物(II-III)は化合物(II-I)から、製造方法2の化合物(II-II)から化合物(II-I)の合成と同様の方法で化合物(II-VI)とし、更に、順次化合物(II-II)の合成と同様の

の方法を経て得ることもできる。

化合物(I-III)と同義である化合物(II-IV)は、製造方法1の化合物(I-II)から化合物(I-II I)の合成と同様にして得ることができる。

[0067] 製造方法3

[化10]



(式中、Lは脱離基を表し、 A^1 、 R^1 、 R^2 、X、 L^1 、および L^2 は前記と同義である。)

化合物(III-II)は、化合物(III-I)と化合物(I-IV)とを塩基存在下、反応させることにより得ることができる。

塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、水素化ナトリウム等の金属水素化物、またはt-ブトキシカリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、四塩化炭素、クロロホルムもしくは塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル

、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、またはジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

[0068] 化合物(III-III)は、化合物(III-II)のブロモ化により得ることができる。ブロモ化剤としては例えば、臭素、臭化水素酸ペルブロミド、またはN-ブロモサクシミド等を用いることができ、反応において例えば、酢酸ナトリウム等の反応助剤を加えてもよい。溶媒としては例えば、四塩化炭素、塩化メチレンもしくはジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸、または二硫化炭素等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

化合物(III-IV)は、化合物(III-III)とナトリウムメトキシド等の金属アルコキシド等を反応させ、酸性条件下で処理することにより得ることができる。

金属アルコキシドを反応させる際、溶媒としては例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒、または用いられる金属アルコキシドに対応するメタノール等のアルコール系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

[0069] 酸処理に用いる酸としては例えば、塩酸、臭化水素酸もしくは硫酸等の無機酸、またはトリフルオロ酢酸等の有機酸等を用いることができる。溶媒としては例えば、水、または、水と有機溶媒との混合溶媒を用いることができる。前記有機溶媒としては、ジエチルエーテルもしくはテトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン性溶媒、またはメタノールもしくはエタノール等のアルコール系溶媒等が挙げられる。反応温度は例えば、室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

化合物(I-III)は、化合物(III-IV)と化合物(III-VIII)とを反応させることにより得ることができる。

[0070] Xが NR^4 (R^4 は前述と同義)の場合、塩基存在下または非存在下に反応させる。塩

基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等の金属水酸化物、またはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、プロパノールもしくはブタノールなどのアルコール系溶媒、またはジメチルホルムアミド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、約50℃から200℃までの範囲から選択される。

Xが酸素原子または硫黄原子の場合は、塩基存在下に反応させる。塩基としては例えば、ナトリウムもしくはカリウム等のアルカリ金属、または水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンもしくはジグライム等のエーテル系溶媒、またはジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができ、あるいは無溶媒で行ってもよい。反応温度は例えば、約50℃から200℃までの範囲から選択される。

[0071] また、XがSO₂の場合、対応するXが硫黄原子である製造中間体を、オキソン(Oxon e)(登録商標)またはm-クロロ過安息香酸(mCPBA)で酸化すればよい。

なお、化合物(III-I)から化合物(I-III)を製造する工程において、上記と同様の方法で化合物(III-II)から化合物(III-VI)を合成するか、化合物(III-I)から化合物(III-V)を経由して化合物(III-VI)を合成し、化合物(III-VII)へと誘導した後、化合物(I-III)を得ることもできる。

ベンゾイルイソシアネートとの反応では、塩基としては例えば、炭酸ナトリウムもしくは炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸カルシウム等のアルカリ土類金属炭酸塩、またはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジンもしくは4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基等を用いることができる。溶媒としては例えば、塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素系溶媒、テトラヒドロフランもしくは1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒、またはジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約0℃から溶媒の沸点付

近までの範囲から選択される。

[0072] 環化反応では、塩基としては例えば、水酸化ナトリウムもしくは水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、またはナトリウムメトキシドもしくはtertブトキシカリウム等の金属アルコキシド等を用いることができる。溶媒としては例えば、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、またはジメチルホルムアミドもしくはジメチルスルホキシド等の非プロトン系溶媒等を用いることができる。反応温度は例えば、約室温から溶媒の沸点付近までの範囲から選択される。

本発明のアデニン化合物、その中間体、またはその原料化合物が官能基を有している場合、必要に応じて、適当な工程、すなわち製造法1または2で示された各製造方法の途中の段階等で、当業者の常法に従い、増炭反応、置換基導入反応、または官能基変換反応等を行うことができる。これらについては「実験化学講座(日本化学会編、丸善)」、または「コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション、R. C. ラロック著、(VCH パブリッシャーズ, Inc, 1989)」等に記載された方法等を用いることができる。増炭反応としては、例えば、エステル基を水素化リチウムアルミニウム等の還元剤を用いてヒドロキシメチル基とした後、脱離基を導入し、シアノ基を導入する方法等が挙げられる。官能基変換反応としては、例えば、酸ハライド、スルホンハライド等を用いてアシル化またはスルホン化を行う反応、ハロゲン化アルキル等のアルキル化剤を反応させる反応、加水分解反応、Friedel-Crafts反応やWittig反応等の炭素-炭素結合形成反応、酸化もしくは還元反応等が挙げられる。

[0073] また、本発明の化合物、またはその中間体がアミノ基、カルボキシ基、水酸基、またはオキシ基等の官能基を有している場合、必要に応じて保護、脱保護の技術を用いることができる。好適な保護基、保護する方法、および脱保護する方法としては、「Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.; 1990)」等に詳細に記載されている。

本発明の式(1)の化合物、またはそれを製造するための中間体は当業者に公知の方法で精製することができる。例えば、カラムクロマトグラフィー(例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、もしくはイオン交換カラムクロマトグラフィー)、または再結晶等

で精製することができる。例えば、再結晶溶媒としては、メタノール、エタノールもしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、ベンゼンもしくはトルエン等の芳香族炭化水素系溶媒、アセトン等のケトン系溶媒、ヘキサン等の炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミドもしくはアセトニトリル等の非プロトン系溶媒、水、またはこれらの混合溶媒等を用いることができる。その他精製方法としては、実験化学講座(日本化学会編、丸善)1巻等に記載された方法等を用いることができる。

本発明の式(1)の化合物において、1つ以上の不斉点がある場合、通常の方法に従って、その不斉点を有する原料を用いるか、または途中の段階で不斉を導入することにより製造することができる。例えば、光学異性体の場合、光学活性な原料を用いるか、製造工程の適当な段階で光学分割などを行うことで得ることができる。光学分割法として例えば、式(1)の化合物もしくはその中間体を不活性溶媒中(例えばメタノール、エタノール、もしくは2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、またはアセトニトリル等の非プロトン系溶媒、およびこれらの混合溶媒)、光学活性な酸(例えば、マンデル酸、N-ベンジルオキシアラニン、もしくは乳酸等のモノカルボン酸、酒石酸、o-ジイソプロピリデン酒石酸もしくはリンゴ酸等のジカルボン酸、またはカンファースルホン酸もしくはブロモカンファースルホン酸等のスルホン酸)と塩を形成させるジアステレオマー法により行うことができる。

[0074] 式(1)の化合物もしくはその中間体がカルボキシ基等の酸性官能基を有する場合は、光学活性なアミン(例えば α -フェネチルアミン、キニン、キニジン、シンコニジン、シンコニン、ストリキニーネ等の有機アミン)と塩を形成させることにより行うこともできる。

塩を形成させる温度としては、室温から溶媒の沸点までの範囲から選択される。光学純度を向上させるためには、一旦、溶媒の沸点付近まで温度を上げることが望ましい。析出した塩を濾取する際、必要に応じて冷却し収率を向上させることができる。光学活性な酸、またはアミンの使用量は、基質に対し約0.5～約2.0当量の範囲、好ましくは1当量前後の範囲が適当である。必要に応じ結晶を不活性溶媒中(例え

ばメタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒、トルエン等の炭化水素系溶媒、アセトニトリル等の非プロトン系溶媒およびこれらの混合溶媒)で再結晶し、高純度の光学活性な塩を得ることもできる。また、必要に応じて光学分割した塩を通常の方法で酸または塩基で処理しフリー体として得ることもできる。

[0075] 本発明のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩は、Toll様受容体 (Toll-like receptor: TLR)、更に詳しくはTLR7を活性化し、免疫調節剤として有用であり、免疫応答の異常を伴う疾患(例えば自己免疫疾患やアレルギー性疾患)や、免疫応答を賦活することが求められる各種感染症や癌等の疾患の治療剤または予防剤として有用である。例えば、本発明のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩は、以下の(1)~(8)に挙げられる疾患の治療剤または予防剤として有用である。

(1) 呼吸器系疾患として、間欠性または持続性のあらゆる重症度の喘息(例えば、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、運動誘発性喘息、薬物(例えばアスピリンやインドメタシンなどのNSAID)誘発性喘息、粉塵誘発性喘息、およびその他の原因による気道過敏症;慢性閉塞性肺疾患(COPD);気管支炎(例えば感染性気管支炎、好酸球増加性の気管支炎);気腫;気管支拡張症;のう胞性線維症;サルコイドーシス;農夫肺および関連疾患;過敏性肺炎;肺線維症(例えば原因不明性線維化肺肺炎、特発性の間質性肺炎、抗新生物療法および結核菌、アスペルギルスもしくは他の真菌感染症を含む慢性感染症に起因する線維症等);肺移植による合併症;血管性および血栓性の肺脈管の疾患および肺高血圧症;気道の炎症や分泌物による慢性の咳および医原性の咳の治療を含む鎮咳;薬物性鼻炎もしくは血管運動性鼻炎を含む、急性または慢性の鼻炎;神経性の鼻炎(花粉症)を含む通年性もしくは季節性のアレルギー性鼻炎;鼻のポリープ;感冒症や呼吸器系のシンシチウムウイルス、インフルエンザ、コロナウイルス(SARSを含む)およびアデノウイルスによる感染症を含む急性のウイルス感染。

(2) 皮膚疾患として、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎やその他湿疹性皮膚炎、および遅発性過敏反応;植物性および光学性の皮膚炎;脂漏性皮膚炎、ヘルペス性皮膚炎;扁平苔癬、硬化性苔癬、硬化性萎縮性苔癬、壊疽性膿皮症、皮膚の類

肉腫、円板状エリテマトーデス、天疱瘡、類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管性浮腫、血管炎、中毒性紅斑、皮膚性の好酸球増加症、円形脱毛症、男性型脱毛、スウィーツ症候群、ウェーバー・クリスチャン症候群、多形性紅斑；感染性もしくは非感染性の蜂巣炎；皮下脂肪組織炎；皮膚リンパ腫、非メラノーマ性の皮膚癌もしくは他の形成異常の病変；固定の薬疹を含む薬物誘導性の疾患。

- [0076] (3) 眼疾患として、眼瞼炎；通年性および季節性のアレルギー性結膜炎を含む結膜炎；虹彩炎；前後部ブドウ膜炎；脈絡膜炎；自己免疫、変性もしくは炎症を伴う網膜の疾患；交感性眼炎を含む眼炎；類肉腫症；ウイルス性、真菌性もしくは細菌性の感染症。
- (4) 尿生殖器の疾患として、間質性および糸球体腎炎を含む腎炎；ネフローゼ症候群；急性および慢性（間質性）の膀胱炎およびハンナー潰瘍を含む膀胱炎；急性および慢性の尿道炎、前立腺炎、精巣上体炎、卵巣炎および卵管炎；外陰膣炎；ペーロニ病；勃起障害（男性および女性）。
- (5) 同種移植の拒絶反応として、例えば腎臓、心臓、肝臓、肺、骨髄、皮膚もしくは角膜等の移植後の、輸血後の急性および慢性の拒絶反応；慢性の移植片対ホストの疾患。
- (6) 自己免疫疾患として、慢性関節リウマチ、潰瘍性大腸炎、全身性エリテマトーデス、多発性硬化症、橋本病、グレーブス病、アジソン病、糖尿病、特発性血小板減少性紫斑病、好酸球性筋膜炎、高IgE症候群、または抗リン脂質抗体症候群等の自己免疫疾患症候群等の他の自己免疫疾患およびアレルギー性疾患。
- (7) 癌疾患として、前立腺癌、乳癌、肺癌、子宮癌、膵臓癌、肝臓癌、大腸・結腸癌、胃癌、皮膚癌・脳の腫瘍、およびホジキンリンパ腫・非ホジキンリンパ腫等の（白血病を含む）悪性骨髄腫およびリンパ球増殖系の腫瘍等の、一般的な癌の治療、並びに、転移、腫瘍再発および腫瘍随伴症候群の治療および予防。
- [0077] (8) 感染症として、生殖器疣、尋常性疣贅、足底疣贅、B型肝炎、C型肝炎、単純ヘルペスウイルス疾患、伝染性軟属腫、痘瘡、後天性免疫不全症候群（HIV）、ヒトパピローマウイルス（HPV）、サイトメガロウイルス（CMV）、水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）、リノウイルス、アデノウイルス、コロナウイルス、インフルエンザウイルスもしくはパライン

フルエンザウイルスによる感染症等のウイルス性感染症；結核、マイコバクテリウムアビウム、ハンセン病等の細菌性の疾患；各種真菌、カンジダ、クラミジアもしくはアスペルギルスによる感染症、クリプトコッカス髄膜炎、カリニ肺炎、クリプトスポリジウム症、ヒストプラズマ症、トキソプラズマ症、トリパノソーマによる感染症、リーシュマニア症等のその他感染症。

あるいは、本発明のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩は、ワクチンアジュバントとしても有用である。

- [0078] 本発明のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩は、TLR活性化作用、更に詳しくはTLR7活性化作用を有する。また、本発明のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩は、インターフェロノー α およびインターフェロノー γ 誘導活性、およびIL-4・IL-5産生抑制活性を示し、タイプ1ヘルパーT細胞(Th1細胞)/タイプ2ヘルパーT細胞(Th2細胞)選択的な免疫調節作用を有する薬剤として作用する。すなわち、好ましくは、Th2細胞選択的な免疫抑制作用を有するためTh2細胞を起因とする喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎もしくはアトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患の治療剤もしくは予防剤として有用である。一方で、免疫賦活化作用を有するため、癌、B型肝炎、C型肝炎、後天性免疫不全症候群(HIV)、ヒトパピローマウイルス疾患(HPV)等の感染によるウイルス性疾患、細菌感染症、乾癬等の皮膚疾患等の疾患の治療剤もしくは予防剤として有用である。
- [0079] 本発明のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩は、喘息もしくはCOPD等の気道閉塞性の疾患・症状の治療またはリスク軽減に有用である。
- [0080] 本発明のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩は、投与形態については特に限定は無く、経口または非経口的に投与される。経口投与用の製剤としては、例えば、カプセル剤、散剤、錠剤、顆粒剤、細粒剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤等を挙げることができ、非経口投与用の製剤としては、例えば、注射剤、点滴剤、点眼剤、直腸内投与剤、吸入剤、噴霧剤(スプレー剤、エアゾル剤、ドライパウダー製剤または吸入器もしくは通気器用カートリッジ噴霧用の水剤／懸濁剤等)、ローション剤、ゲル剤、軟膏剤、クリーム剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、点鼻剤、点耳剤、テープ剤、経皮パッチ製剤、湿布剤、外用散剤等を挙げることができる。これらの製剤は、従

来公知の技術を用いて調製され、許容される通常の担体、賦形剤、結合剤、滑沢剤、安定剤、崩壊剤、緩衝剤、溶解補助剤、等張剤、界面活性剤、防腐剤、香料等の担体を含有することができ、2種以上の製剤用添加物を適宜用いることができる。

本発明のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩は、当業者に周知の方法で、薬学上許容される担体を配合し、それぞれの投与形態に適した医薬組成物として用いることができる。例えば、本発明のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として0.05～99重量%、好ましくは0.05～80重量%、更に好ましくは0.1～70%重量%、更に好ましくは0.1～50重量%含有する医薬組成物とすることができる。

[0081] 経口投与用製剤のうち、乳剤およびシロップ剤等の液体製剤は、水；ショ糖、ソルビット、果糖等の糖類；エタノール；ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセロールなどのグリコール類；ごま油、オリーブ油、大豆油等の油類；p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤；サッカリン等の甘味料；カルボキシメチルセルロース等の増粘剤；ストロベリーフレーバー、ペパーミントフレーバー等のフレーバー類や着色料等の製剤用添加物を適宜用いて製造することができる。

カプセル剤、錠剤、散剤および顆粒剤等の固形製剤は、以下の担体を適宜配合して製造することができる。すなわち、乳糖、ブドウ糖、ショ糖、ソルビトール、マンニトール（マンニット）、セルロース誘導体等の賦形剤；デンプン（馬鈴薯デンプン、コーンスターチ、アミロペクチン等）、アルギン酸ソーダ等の崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ポリエチレングリコール、ワックス、パラフィン、タルク等の滑沢剤；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ゼラチンなどの結合剤；脂肪酸エステル等の界面活性剤；グリセリンなどの可塑剤等を用いて製造することができる。糖衣錠の場合には、上記の担体を用いて調製される錠剤のコアに濃縮糖液（例えばアラビアゴム、ゼラチン、タルク、二酸化チタンを含有していてもよい）をコートすることができる。あるいは、容易に留去できる有機溶媒に溶かした適切なポリマーでフィルムコートされた錠剤を調製することもできる。

ソフトゼラチンカプセル剤の場合には、本発明の化合物を例えば植物油もしくはポリエチレングリコールと配合することができる。ハードゼラチンカプセルは、上記の担

体のいずれかを適宜配合して調製される本発明の化合物の顆粒を用いて製造することができる。

- [0082] 非経口投与用製剤のうち、注射剤、点滴剤、点眼剤、点耳剤等の形態の液体製剤は、好ましくは滅菌された等張の液体製剤として調製できる。例えば、注射剤は塩溶液、ブドウ糖溶液、または塩水とブドウ糖溶液との混合物からなる水性媒体を用いて調製することができる。直腸内投与剤は例えばカカオ脂等の担体を用いて、通常は坐剤の形態として調製することができる。

軟膏、クリーム剤およびゲル剤には通常0.01～10w/w%の本発明の化合物が含まれ、水性または油性基剤に好適な増粘剤および／またはゲル化剤および／または溶媒を添加してもよい。例えば、該基剤としては、水および／または液体パラフィンなどの油または落花生油もしくはヒマシ油などの植物油、またはポリエチレングリコールなどの溶媒が挙げられる。増粘剤およびゲル化剤としては、軟パラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、ポリエチレングリコール、羊毛脂、蜜蝋、カルボキシポリメチレンおよびセルロース誘導体および／またはモノステアリン酸グリセリルおよび／または非イオン性乳化剤が挙げられる。

ローション剤には通常0.01～10w/w%の本発明の化合物が含まれ、水性または油性基剤で処方してもよく、一般に乳化剤、安定剤、分散剤、沈殿防止剤、または増粘剤を含んでいてもよい。

- [0083] 外用散剤には通常0.01～10w/w%の本発明の化合物が含まれ、好適な粉末基剤、例えば、タルク、乳糖、またはデンプンによって形成してもよい。

点滴薬は水性または非水性基剤で処方してもよく、分散剤、可溶化剤、沈殿防止剤または防腐剤を含んでいてもよい。

噴霧剤（スプレー剤、エアゾル剤、ドライパウダー製剤等）は、例えば好適な液化噴射剤を使用して、水溶液もしくは懸濁液として、または計量用量吸入器のような加圧パックから送達されるエアゾルとして処方してもよい。また、ドライパウダー製剤を用いることもできる。

吸入に適したエアゾル剤は、懸濁液または溶液のいずれかであってよく、一般に本発明の化合物およびフルオロカーボンもしくは水素含有クロロフルオロカーボンまた

はそれらの混合物などの適切な噴射剤を含む。具体的には、特にヒドロフルオロアルカン、特に1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン、1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロ-n-プロパン等のヘプタフルオロアルカン(HFA)またはそれらの混合物を含む。エアゾル剤は所望により界面活性剤、例えばオレイン酸またはレシチンおよび共溶媒、例えばエタノールなどの当技術分野で十分公知のさらなる調剤賦形剤を含んでもよい。具体的には、例えば「Turbuhaler」(登録商標)として知られている吸入器を挙げることができる。

- [0084] 吸入器もしくは通気器で用いられる、例えばゼラチンのカプセルまたはカートリッジは、本発明で用いられる化合物を吸入するための粉末混合物および乳糖またはデンプンなどの好適な粉末基剤を含有して処方してもよい。それぞれのカプセルまたはカートリッジには通常20 μ g \sim 10mgの本発明の化合物が含まれる。または別法として、本発明で用いられる化合物は乳糖などの賦形剤を伴わずに提供してもよい。

加圧HFAエアゾルおよびドライパウダー製剤等として、経口的もしくは経鼻的に吸入される場合には、本発明のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を10 μ m以下に微粉碎し、炭素数8 \sim 20の脂肪酸もしくはその塩(例えばオレイン酸)、胆汁酸塩、リン脂質、アルキルサッカライド、全フッ素化もしくはポリエトキシ化された界面活性剤または他の薬学的に許容される分散剤中に懸濁することができる。

- [0085] 本発明のアデニン化合物は、局所投与用製剤として非経口で投与することが好ましい。すなわち、好適な製剤例としては、軟膏、ローション剤(溶液または懸濁液)、クリーム剤、ゲル剤、テープ剤、経皮パッチ製剤、湿布剤、スプレー剤、エアゾル剤、ドライパウダー製剤または吸入器もしくは通気器用カートリッジ噴霧用の水剤／懸濁剤、点眼剤、点耳剤、点鼻剤、経皮剤、経肺吸収剤、気道吸収剤または外用散剤等が挙げられる。

発明の局所投与用薬剤中、本発明に用いられる有効化合物の割合は、製造される製剤の形態にもよるが、一般に0.001 \sim 10重量%であり、好ましくは0.005 \sim 1%である。また、吸入または通気用散剤において用いられる割合は、0.1 \sim 5%の範囲内である。

エアゾル剤は好ましくは、それぞれの計量用量またはエアゾルの「ひと吹き」の量に

は、本発明で用いられる化合物が $20\mu\text{g}\sim 2000\mu\text{g}$ 、好ましくは約 $20\mu\text{g}\sim 500\mu\text{g}$ 含まれる。投与は1日に1回または1日に数回、例えば2、3、4または8回でよく、例えば各回1、2または3用量を与える。

該薬理学的活性は、当業者に公知の任意の評価試験で測定することができ、好ましくは、*in vitro*評価試験で測定することができる。具体的な測定方法としては、本明細書の実施例に記載されている方法等が挙げられる。

[0086] 本発明は更に、式(1)で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩、または式(1)で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩を含む医薬組成物を、本明細書に記載された疾患の治療のために、逐次もしくは同時に、1または複数の以下の他の薬剤と組み合わせて投与する併用療法を包含する。

特に、炎症性疾患、COPD、喘息およびアレルギー性鼻炎の治療には、抗TNFモノクローナル抗体(例えばレミケード、CDP-870およびアダリムマブ)やTNF受容体イムノグロブリン分子(例えばエンブレル)等のTNF- α 阻害剤;局所もしくは全身に投与される非選択的シクロオキシゲナーゼ:COX-1/COX-2阻害剤(例えばピロキシカム、ジクロフェナック、ナプロキセン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェンおよびイブプロフェン等のプロピオン酸類、メフェナム酸等のフェナメイト、インドメタシン、スリンダック、アザプロパゾン、フェニルブタゾン等のピラズロン、アスピリン等のサリチル酸塩)、COX-2阻害剤(例えばメロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ルマロコキシブ、パレコキシブおよびエトリコキシブ);グルココルチコイド(局所、経口、筋肉内、静脈内あるいは関節内投与される);メトレキセート、レフルノミド;ヒドロキシクロロキン、d-ペニシラミン、アウラノフィンまたは他の非経口もしくは経口の金製剤等が挙げられる。

[0087] 本発明はまた、本発明の化合物と、ロイコトリエン生合成阻害剤、5-リポキシゲナーゼ(5-LO)阻害剤または5-リポキシゲナーゼ活性化タンパク質(FLAP)アンタゴニストとの併用を包含する。例えば、ジロイトン;ABT-761;フェンロイトン;テポキサリン;Abbott-79175;Abbott-85761;N-(5-置換)-チオフェン-2-アルキルスルホンアミド;2,6-ジ-tert-ブチルフェノールヒドラゾン;ゼネカZD-2138などのメキシテトラヒドロピラン;SB-210661;L-739010等のピリジニル-置換-2-シアノナフタレン化合物;L-7465

30等の2-シアノキノリン化合物;MK-591、MK-886およびBAY-X-1005等が挙げられる。

本発明はまた、本発明の化合物と、以下の群から選択される、ロイコトリエン(LT)B₄、LTC₄、LTD₄、LTE₄の受容体アンタゴニストとの併用療法を包含する:

L-651392等のフェノチアジン化合物;CGS-25019c等のアミジノ化合物;オンタゾラスト等のベンゾキサミン;BIIL284/260等のベンゼンカルボキシイミダミド;およびザフィルカスト、アブルカスト、モンテルカスト、プラナルカスト、バールカスト(Verlukast;MK-679)、RG-12525、Ro-245913、イラルカスト(CGP45715A)およびBAY-X-7195等の化合物。

[0088] 本発明はまた、本発明の化合物およびテオフィリンやアミノフィリンを含むメチルキサンタニン等のホスホジエステラーゼ(PDE)阻害剤;PDE4阻害剤を含む選択的なPDEアイソエンザイム、アイソフォームPDE4D阻害剤またはPDE5阻害剤との併用療法を包含する。

[0089] 本発明はまた、経口または局所で投与される、本発明の化合物と、例えば、セチリジン、ロラタジン、デスロラタジン、フェキソフェナジン、アクリヴァスチン、テルフェナジン、アステミゾール、アゼラスチン、レボカバスチン、クロロフェニラミン、プロメタジン、シクリジン、およびミゾラスチン等のヒスタミンH₁受容体アンタゴニストとの併用療法を包含する。

[0090] 本発明はまた、本発明の化合物と、胃腸を保護するヒスタミンタイプ2受容体アンタゴニストとの併用療法を包含する。

[0091] 本発明はまた、本発明の化合物と、ヒスタミンタイプ4受容体アンタゴニストとの併用療法を包含する。

[0092] 本発明はまた、本発明の化合物と、プロピルヘキセドリン、フェニルエフリン、フェニルプロパノールアミン、エフェドリン、シュードエフェドリン、ナファゾリン塩酸塩、オキシメタゾリン塩酸塩、テトラヒドロゾリン塩酸塩、キシロメタゾリン塩酸塩、トラマゾリン塩酸塩、およびエチルノルエピネフリン塩酸塩等の、 $\alpha 1 / \alpha 2$ アドレナリン受容体アゴニスト、血管を収縮させる交感神経刺激剤との併用療法を包含する。

[0093] 本発明は又、本発明の化合物と、アトロピン、ヒオシン、グリコピロレート、イプラトロ

ピウムブロミド;チオトロピウムブロミド;オキシトロピウムブロミド;ピレンゼピン;およびテレンゼピン等のムスカリン受容体(M1、M2およびM3)アンタゴニストを含む抗コリン剤との併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、イソプレナリン、サルブタモール、フォルモテロール、サルメテロール、テルブタリン、オルシプレナリン、ビトールテロールメシレートおよびピルブテロール等の、 β -アドレナリン受容体アゴニスト(β 受容体サブタイプ1-4を含む)剤との併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、ソディウムクロモグリケートやネドクロミルソディウム等の、クロモンとの併用療法を包含する。

[0094] 本発明はまた、本発明の化合物と、インスリン様成長因子タイプ1(IGF-1)ミミックとの併用療法を包含する。

本発明はまた、本発明の化合物と、フルニソリド、トリアムシノロン アセトニド、ベクロメタゾン ジプロピオネート、ブデソニド、フルチカゾンプロピオネート、シクレソニドおよびモメタゾンフロエート等の吸入グルココルチコイド等との併用療法を包含する。

[0095] 本発明はまた、本発明の化合物と、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、すなわち、ストロメリシン、コラゲナーゼ、ゼラチナーゼ、アグリカナーゼ、特にコラゲナーゼ-1(MMP-1)、コラゲナーゼ-2(MMP-8)、コラゲナーゼ-3(MMP-13)、ストロメリシン-1(MMP-3)、ストロメリシン-2(MMP-10)およびストロメリシン-3(MMP-11)、MMP-9およびMMP-12の阻害剤等との併用療法を包含する。

[0096] 本発明はまた、本発明の化合物と、CCR1、CCR2、CCR2A、CCR2B、CCR3、CCR4、CCR5、CCR6、CCR7、CCR8、CCR9、CCR10およびCCR11(CCファミリー);CXCR1、CXCR2、CXCR3、CXCR4およびCXCR5(C-X-Cファミリー);CX3CR1等のC-X3-Cファミリーのアンタゴニスト等の、ケモカイン受容体の調節剤との併用療法を包含する。

[0097] 本発明はまた、本発明の化合物と、サイトカインもしくはサイトカインシグナル伝達経路上で作用する薬剤を含むサイトカイン機能制御剤、例えば α -、 β -および γ -インターフェロン、IL1~15を含むインターロイキン(IL)、およびインターロイキンアンタゴニストまたは阻害剤との併用療法を包含する。

- [0098] 本発明はまた、本発明の化合物と、イムノグロブリン(Ig)、イムノグロブリン製剤、抗IgE抗体(オマリズマブ)などのIg機能を調節する抗体やアンタゴニストとの併用療法を包含する。
- [0099] 本発明はまた、本発明の化合物と、サリドマイドおよびその誘導体、レチノイド、ジトラノールおよびカルシポトリオール等の全身もしくは局所に投与される抗炎症剤との併用療法を包含する。
- [0100] 本発明はまた、本発明の化合物と、ペニシリン誘導体、テトラサイクリン、マクロライド、 β -ラクタム、フルオロキノロン、メトロニダゾールおよび吸入アミノグリコシド等の抗菌剤;および、アシクロビル、ファムシクロビル、バラシクロビル、ガンシクロビル、シドフォビル、アマンタジン、リマンタジン、リバビリン;ザナマビル、オセルタマビル;インジナビル、ネルフィナビル、リトナビルおよびサクイナビルなどの酵素阻害剤;ディダノシン、ラミブジン、スタブジン、ザルシタビン、ジドブジン等の核酸逆転写酵素阻害剤;ネビラピンやエファビレン等の非核酸逆転写酵素阻害剤等の抗ウイルス剤との併用療法を包含する。
- [0101] 本発明はまた、本発明の化合物と、ガン治療用の薬剤として知られているものとの併用療法を包含する。好ましい薬剤としては以下のものが挙げられる。
- (i) 抗増殖性薬剤/抗腫瘍剤およびその組み合わせであって、腫瘍の治療剤として使われているもの。例えば、アルキル化剤(例えばシスプラチン、カルボプラチン、シクロホスファミド、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、およびニトロソウレア);抗代謝剤(例えば5-フルオロウラシルやテガフルのようなフルオロピリミジン、ラルタイトレキセド、メトトレキサート、シトシンアラビノシド、ヒドロキシウレア、ゲムシタビンおよびパクリタキセル等のアンチフォレート);抗腫瘍性抗生物質(例えばアドリアマイシン、ブレオマイシン、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシン、イダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシン、およびミスラマイシン等のアンスラサイクリン);抗有糸分裂剤(例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンおよびビンレルビン等のビンカルカロイド、タキソールやタキソトール等のタキソイド);およびトポイソメラーゼ阻害剤(例えば、エトポシド、テニポシド、アムサクリン、トポテカンおよびカンプトテシン等のエポドフィロトキシン)、

- [0102] (ii) 抗エストロゲン剤 (例えばタモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェンおよびヨードキシフェンなど)、エストロゲン受容体ダウンレギュレーター (例えばフルベストラント)、抗アンドロゲン剤 (例えばビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、およびシプロテロンアセテート)、LHRHアンタゴニストもしくはLHRHアゴニスト (例えばゴセレリン、リュープロレリンおよびブセレリン)、プロゲステゲン (例えばメゲストロールアセテート)、アロマターゼ阻害剤 (例えばアナストロゾール、レトロゾール、ボラゾールおよびエキセメスタン) および5 α -レダクターゼ阻害剤 (例えばフィナステリド) 等の細胞増殖抑制剤、
- (iii) がん細胞の浸潤を阻害する薬剤 (例えばマリマスタット等のメタロプロテアーゼ阻害剤やウロキナーゼプラスミノーゲン活性化受容体の機能の阻害剤)、
- (iv) 成長因子の機能阻害剤、例えば成長因子抗体、成長因子受容体抗体 (例えば抗erbB2抗体トラスツズマブおよび抗erbB1抗体セツキシマブ[C225])、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、およびセリン/スレオリンキナーゼ機能阻害剤; 例えば、上皮細胞増殖因子の阻害剤 (例えばN-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルフォリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン (Gefitinib、AZD1839)、N-(3-エチニルフェニル)-6,7-ビス(2-メトキシエトキシ)キナゾリン-4-アミン (erlotinib、OSI-774) および6-アクリルアミド-N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(3-モルフォリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミン (CI1033) 等のEGFRファミリーチロシンキナーゼ阻害剤); 例えば血小板由来増殖因子ファミリーの阻害剤; および肝細胞増殖因子ファミリーの阻害剤、
- [0103] (v) 血管新生阻害剤、例えば血管内皮細胞増殖因子の効果を阻害するもの (例えば、抗血管内皮細胞増殖因子抗体ベバシズマブ、国際公開パンフレット: WO97/22596、WO97/30035、WO97/32856、およびWO98/13354に開示された化合物)、および他のメカニズムで作用する化合物 (例えば、リノミド、インテグリン $\alpha_v\beta_3$ 機能阻害剤またはアンジオスタチン)、
- (vi) コンブレタスタチンA4や国際公開パンフレット: WO99/02166号、WO00/40529号、WO00/41669号、WO01/92224号、WO02/04434号およびWO02/08213号に開示された化合物等の血管損傷 (vascular damaging agents) 剤、

(vii) アンチセンス療法、例えばISIS2503などの、上記のターゲットに対するアンチセンス、抗-ras アンチセンス、

(viii) 遺伝子療法、例えば、異常p53や異常BRCA1もしくはBRCA2等の異常遺伝子を交換するアプローチ、シトシンデアミナーゼ、チミジンキナーゼまたは細菌ニトロリダクターゼ酵素を用いるなどのGDEPT (Gene-directed enzyme pro-drug therapy) のアプローチ、多剤耐性遺伝子療法等の、化学療法や放射線療法に対する患者のトレランスを増強させるアプローチ、および

(ix) 免疫療法のアプローチ、例えば、インターロイキン2、インターロイキン4またはGranulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor(GM-CSF)等のサイトカインを暴露するex-vivo、in-vivoでの患者の癌細胞への免疫を増強するためのアプローチ、T細胞アナージーを減少させるアプローチ、サイトカインを暴露した樹状細胞などの免疫細胞を移植するアプローチ、サイトカインを暴露した腫瘍細胞株を用いるアプローチ、および抗イディオティピック抗体を用いるアプローチなど。

実施例

[0104] 本明細書に記載の製造方法に準じて、以下の化合物を製造した。尚、本明細書における略号は以下のとおりである：

[0105] EtOAc:酢酸エチル

DCM:ジクロロメタン

NBS:N-ブロモコハク酸イミド

DMF:N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO:ジメチルスルホキシド

THF:テトラヒドロフラン

TFA:トリフルオロ酢酸

MS:マスマスペクトロメトリー

APCI:Atmospheric Chemical Ionization Method

HCl:塩酸

[0106] 本明細書において、逆相HPLCは、「Waters Symmetry C8, Xterra or Phenomenex Gemini columns」を用い、溶出溶媒には、アセトニトリルおよびバッファー(酢酸アンモ

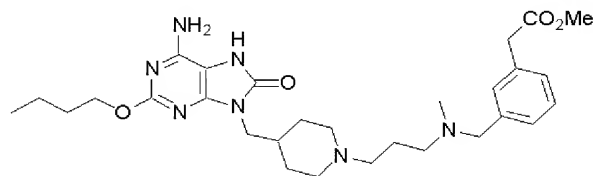
ニウム水溶液、アンモニア水溶液、蟻酸水溶液もしくはトリフルオロ酢酸水溶液)を用いた。また、カラムクロマトグラフィーは、シリカゲルを用いて行った。また、SCX は、スルホン酸吸着剤を用いる固相抽出(solid phase extraction)を意味し、混合物はスルホン酸吸着剤に吸着され、メタノールやアセトニトリル等の溶媒で溶出される。次いで、有離の塩基性生成物がアンモニア水/メタノール・アセトニトリル等の溶媒で、溶出される。

[0107] 以下の実施例において本発明を具体的に記載するが、もとより本発明はこれに限定されるものではない。

実施例1

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[[2-(3-{N-[(3-メトキシカルボニルメチルフェニル)-1-イル)メチル]-N-メチルアミノ}プロピル)ピペリジン-4-イル]-メチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[[2-(3-{N-[(3-methoxycarbonylmethylphenyl)-1-yl)methyl]-N-methylamino}propyl)piperidin-4-yl]methyl]-8-oxoadenine) の合成

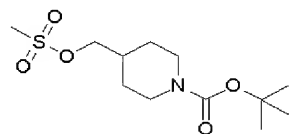
[化11]



[0108] 工程(i)

4-(メタンスルホニルオキシメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチルエステル (4-(Methanesulfonyloxymethyl)piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester)

[化12]



4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチルエステル (4-Hydroxymethylpiperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester) 15.4g(71.5mmol)のTHF溶液(300ml)にトリエチルアミン25ml(179mmol)、4-ジメチルアミノピリジン181mg(1.48mmol)、塩化メタンスルホニル6.5ml(84.0mmol)を0℃で加えた後、室温で30分攪拌した。飽和

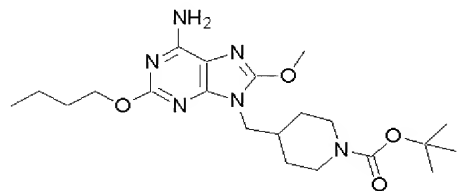
食塩水400mlを加え、酢酸エチル(800ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣にクロロホルム-ヘキサンを加え析出した固体を濾取した。白色固体として副題化合物19.4gを得た。収率92%

^1H NMR (CDCl_3) δ 4.15 (2H, brd $J=13.4$ Hz), 4.07 (2H, d $J=6.5$ Hz), 3.02 (3H, s), 2.71 (2H, brt, $J=13.4$ Hz), 1.96–1.84 (1H, m), 1.74 (2H, brd $J=13.4$ Hz), 1.46 (9H, s), 1.27–1.16 (2H, m).

[0109] 工程(ii)

2-ブトキシ-9-[[2-(1-tert-ブトキシカルボニルオキシ)ピペリジン-4-イル]メチル]-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-[[2-(1-tert-butoxycarbonyloxy)piperidin-4-yl]methyl]-8-methoxyadenine)

[化13]

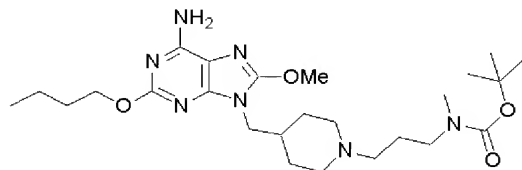


2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-8-methoxyadenine) 3.03g (9.08mmol)のDMF溶液(90ml)に炭酸カリウム 3.19g (23.0mmol)、4-(メタンスルホニルオキシメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチルエステル (4-(methanesulfonyloxymethyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester) 3.19g (10.9mmol)を加え60℃で10時間、80℃で2.5時間、100℃で2時間攪拌した。溶媒を留去後、飽和食塩水50mlを加え、クロロホルム (50ml)で3回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣にジエチルエーテル-ヘキサンを加え析出した固体を濾取した。そしてジエチルエーテル-ヘキサン(1:2)を用いてリパルプ精製を行い、白色固体として副題化合物2.74gを得た。収率70%

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.79 (2H, bs), 4.30 (2H, t, $J=6.7$ Hz), 4.12 (3H, s), 3.81 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 2.70–2.60 (2H, m), 2.06–1.70 (4H, m), 1.58–1.40 (5H, m), 1.45 (9H, s), 1.28–1.14 (2H, m), 0.97 (3H, t, $J=7.4$ Hz).

[0110] 工程(iii)

2-ブトキシ-9-[(2-{3-[(N-tert-ブトキシカルボニルオキシ)-N-メチルアミノ]プロピル}ピペリジン-4-イル)メチル]-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-[(2-{3-[(N-tert-butoxy carbonyloxy)-N-methylamino]propyl]piperidin-4-yl)methyl]-8-methoxyadenine)
[化14]

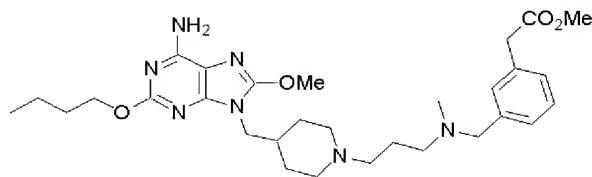


工程(ii)で得られた化合物305 mg (0.70mmol)に、トリフルオロ酢酸10mlを加え室温で30分攪拌した。溶媒を留去後、DMF8mlを加えた。3-クロロプロピルメチルカルボン酸 tert-ブチルエステル 298mg (1.43mmol)、炭酸カリウム488mg (3.53mmol)、ヨウ化カリウム119mg (0.715mmol)を室温に加え、室温で18時間、60℃で4時間、80℃で5.5時間攪拌した。溶媒を留去後、水20mlを加え、クロロホルム(60ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、無色油状物として副題化合物217mgを得た。収率61%

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.14 (2H, bs), 4.27 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.11 (3H, s), 3.81 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.24–3.18 (2H, m), 2.89–2.84 (2H, m), 2.83 (3H, s), 2.32–2.27 (2H, m), 1.93–1.66 (10H, m), 1.60–1.28 (6H, m), 1.44 (9H, s), 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0111] 工程(iv)

2-ブトキシ-9-[(2-{3-[N-[(3-メトキシカルボニルメチルフェニル-1-イル)メチル]-N-メチルアミノ]プロピル}ピペリジン-4-イル)メチル]-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-[(2-{3-[N-[(3-methoxycarbonylmethylphenyl-1-yl)methyl]-N-methylamino]propyl]piperidin-4-yl)methyl]-8-methoxyadenine) の合成
[化15]



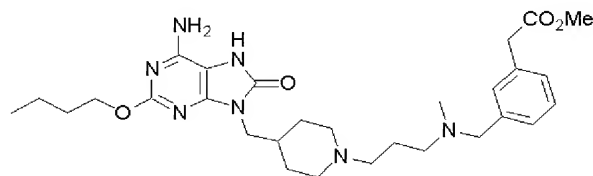
工程(iii)で得られた化合物181mg (0.357mmol)にトリフルオロ酢酸 5 mlを加え室温で35分攪拌した。溶媒を留去後、飽和重曹水20mlを加え、33%エタノール-クロロホルム(50ml x 3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物のメタノール溶液(5ml)に水素化シアノホウ素ナトリウム96.7mg (1.46mmol)、3-ホルミルフェニル酢酸メチルエステル 77.1mg (0.432mmol)を室温で加え、室温で4日間攪拌した。溶媒を留去後、飽和食塩水5mlを加え、33%エタノール-クロロホルム(10ml x 3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、無色油状物として副題化合物138mgを得た。収率68%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.30–7.14 (4H, m), 5.22 (2H, bs), 4.27 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.10 (3H, s), 3.81 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.69 (3H, s), 3.61 (3H, s), 3.45 (2H, s), 2.93–2.86 (2H, m), 2.39–2.30 (4H, m), 2.17 (3H, s), 1.93–1.68 (10H, m), 1.60–1.30 (6H, m), 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0112] 工程(v)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[[2-(3-[N-[(3-メトキシカルボニルメチルフェニル-1-イル)メチル]-N-メチルアミノ]プロピル)ピペリジン-4-イル]メチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[[2-(3-[N-[(3-methoxycarbonylmethylphenyl-1-yl)methyl]-N-methylamino]propyl)piperidin-4-yl]methyl]-8-oxoadenine) の合成

[化16]



工程(iv)で得られた化合物135mg (0.238mmol)のメタノール溶液(10ml)に濃硫酸(20 μ l)を加え3時間加熱還流した。飽和重曹水で中和し、析出してきた固体を濾取した。白色固体として標題化合物107mgを得た。収率81%

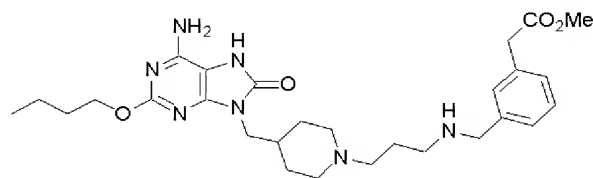
$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.35–7.10 (4H, m), 6.64 (2H, bs), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.65 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.53 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.40 (2H, s), 2.79–2.75 (2H, m), 2.30 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.22 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 2.08 (3H, s), 1.80–1.70 (3H, m), 1.6

8-1.52 (4H, m), 1.50-1.33 (4H, m), 1.20-1.10 (2H, m), 0.92 (3H, t, J= 7.3 Hz).

[0113] 実施例2

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[[2-(3-[N-[(3-メトキシカルボニルメチルフェニル-1-イル)メチル]アミノ]プロピル)ピペリジン-4-イル]メチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[[2-(3-[N-[(3-methoxycarbonylmethylphenyl-1-yl)methyl]amino]propyl)piperidin-4-yl]methyl]-8-oxoadenine) の合成

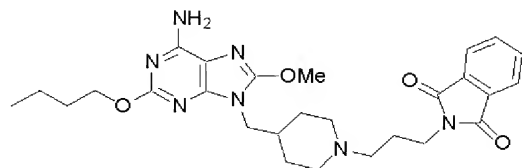
[化17]



[0114] 工程(i)

2-ブトキシ-9-((2-[3-(N-フタロイル)プロピル]ピペリジン-4-イル)メチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-9-((2-[3-(N-phthaloyl)propyl]piperidin-4-yl)methyl)-8-oxoadenine)

[化18]



実施例1の工程(i)で得られた化合物296mg (0.682mmol)に、トリフルオロ酢酸8 mlを加え室温で40分攪拌した。溶媒を留去後、DMF 8mlを加えた。3-ブロモプロピルфтаレイミド311mg (1.16mmol)、炭酸カリウム474mg (3.43mmol)、ヨウ化カリウム113mg (0.683mmol)を室温に加え、80℃で5.5時間攪拌した。溶媒を留去後、水20mlを加え、クロロホルム(60ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、無色油状物として副題化合物327mgを得た。収率92%

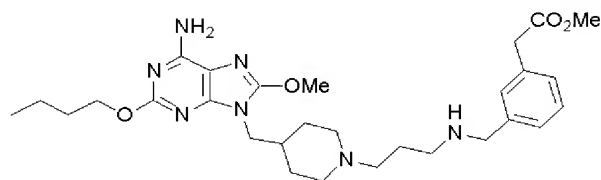
^1H NMR (CDCl_3) δ 7.85-7.82 (2H, m), 7.75-7.71 (2H, m), 5.13 (2H, bs), 4.26 (2H, t, J= 6.7 Hz), 4.09 (3H, s), 3.80-3.73 (4H, m), 1.79-1.58 (10H, m), 1.53-1.43 (3H,

m), 0.96 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0115] 工程(ii)

2-ブトキシ-9-[[2-(3-[N-[(3-メトキシカルボニルメチルフェニル-1-イル)メチル]アミノ]プロピル)ピペリジン-4-イル]-メチル]-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-[[2-(3-[N-[(3-methoxycarbonylmethylphenyl-1-yl)methyl]amino)propyl]piperidin-4-yl]methyl]-8-methoxyadenine)

[化19]



工程(i)で得られた化合物292mg (0.559mmol)のエタノール溶液(10ml)にヒドラジノー水和物(1 ml)を加え、加熱還流下で30分撹拌した。室温に放冷した後、析出してきた固体をろ過により除去した。溶媒を留去後、飽和重曹水30mlを加え、33%エタノール-クロロホルム(150ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。得られた粗生成物のメタノール溶液(6ml)に水素化シアノホウ素ナトリウム178mg (2.69mmol)、3-ホルミルフェニル酢酸メチルエステル((3-formylphenyl)acetic acid methyl ester) 105mg (0.588mol)を室温に加え、室温で45時間撹拌した。溶媒を留去後、飽和食塩水6 mlを加え、33%エタノール-クロロホルム(45ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、無色油状物として副題化合物97.7mgを得た。収率33%

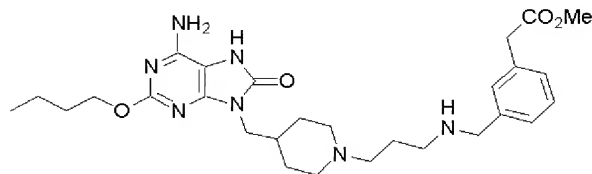
^1H NMR (CDCl_3) δ 7.36–7.18 (4H, m), 5.14 (2H, brs), 4.26 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.10 (3H, s), 3.87 (2H, brs), 3.76 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.69 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.00–2.94 (2H, m), 2.84–2.78 (2H, m), 2.47–2.41 (2H, m), 1.93–1.70 (7H, m), 1.60–1.42 (4H, m), 1.34–1.23 (2H, m), 0.96 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0116] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[[2-(3-[N-[(3-メトキシカルボニルメチルフェニル-1-イル)メチル]アミノ]プロピル)ピペリジン-4-イル]-メチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-d

ihydro-9-[[2-(3-[N-[(3-methoxycarbonylmethyl)phenyl-1-yl)methyl]amino]propyl)piperidin-4-yl]methyl]-8-oxoadenine)

[化20]



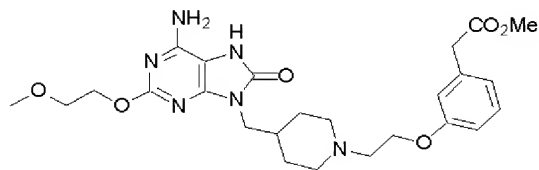
工程(ii)で得られた化合物97.2 mg (0.176mmol)のメタノール溶液(10ml)に濃硫酸(200 μ l)を加え2.5時間加熱還流した。飽和重曹水で中和した後、溶媒を留去した。残渣に水20mlを加えた後、33%エタノール-クロロホルム(200ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣にクロロホルム-ヘキサンを加え、析出してきた固体を濾取した。白色固体として標題化合物62.1mgを得た。収率66%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.85 (1H, bs), 7.34–7.14 (4H, m), 6.45 (2H, brs), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.81 (1H, brs), 3.68 (2H, s), 3.61 (3H, s), 3.53 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.42 (2H, s), 2.89–2.80 (2H, m), 2.70–2.60 (2H, m), 2.36–2.28 (2H, m), 1.89–1.72 (3H, m), 1.68–1.58 (4H, m), 1.42–1.32 (2H, m), 1.20–1.11 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0117] 実施例3

7,8-ジヒドロ-9-(1-[2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]ピペリジン-4-イルメチル)-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン (7,8-Dihydro-9-(1-[2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl]piperidin-4-ylmethyl)-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine) の合成

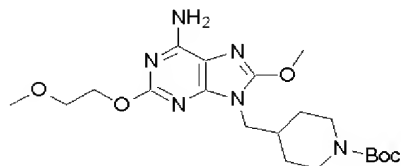
[化21]



[0118] 工程(i)

9-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-8-メトシアデニン (9-[1-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-4-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-8-methoxyadenine)

[化22]



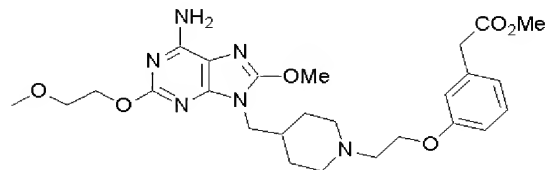
2-[(2-メトキシエトキシ)]-8-メトシアデニン (2-[(2-Methoxyethoxy)]-8-methoxyadenine) 10.0g (41.8mmol)のDMF溶液 (350ml) に、炭酸カリウム 7.52g (54.4mmol)、4-(メタンスルホニルオキシメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチルエステル (4-(methanesulfonyloxymethyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester) 14.7g (50.2mmol)を加え80℃で11時間攪拌した。溶媒を留去後、飽和食塩水300mlを加え、クロロホルム (750ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。固体の残渣に対してジエチルエーテルによりリパルプ精製を行い、白色固体として副題化合物12.5 gを得た。収率69%

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.24 (2H, bs), 4.44 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.11 (3H, s), 3.81 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.76 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.41 (3H, s), 2.70–2.58 (2H, m), 2.07–1.95 (1H, m), 1.84–1.72 (2H, m), 1.56–1.48 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.25–1.12 (2H, m).

[0119] 工程(ii)

8-メトキシ-9-(1-[2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]ピペリジン-4-イルメチル)-2-(2-メトキシエトキシ)アデニン (8-Methoxy-9-(1-[2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl]piperidin-4-ylmethyl)-2-(2-methoxyethoxy)adenine)

[化23]



工程(i)で得られた化合物356mg (0.816mmol)に、トリフルオロ酢酸5mlを加え室温で

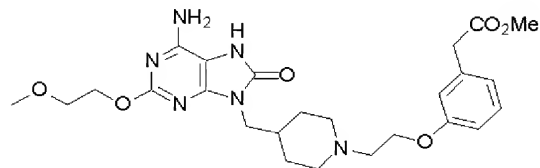
35分撪拌した。溶媒を留去後、DMF 8mlを加えた。[3-(2-臭化エトキシ)フェニル]酢酸メチルエステル ([3-(2-bromoethoxy)phenyl]acetic acid methyl ester) 356mg (1.30 mmol)、炭酸カリウム702 mg (5.08 mmol)を室温に加え、60℃で2時間撪拌した。溶媒を留去後、飽和食塩水20 mlを加え、クロロホルム(60ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、無色油状物として副題化合物340mgを得た。収率79%

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.22–7.21 (1H, m), 6.91–6.88 (1H, m), 6.83–6.77 (2H, m), 5.17 (2H, brs), 4.43 (4H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.10 (2H, s), 3.87 (2H, d, $J = 6.3$ Hz), 3.75 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.69 (3H, s), 3.59 (2H, s), 3.47 (3H, s), 2.20–2.05 (2H, m), 1.80–1.50 (7H, m).

[0120] 工程(iii)

7,8-ジヒドロ-9-(1-[2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]ピペリジン-4-イルメチル)-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン (7,8-Dihydro-9-(1-[2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl]piperidin-4-ylmethyl)-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine)

[化24]



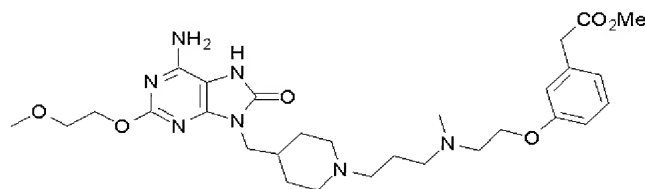
工程(ii)で得られた化合物314mg (0.593mmol)のメタノール溶液(10ml)に濃硫酸(200 μ l)を加え3時間加熱還流した。飽和重曹水で中和し、析出してきた固体を濾取した。白色固体として標題化合物313mgを得た。収率100%

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.23–7.18 (1H, m), 6.84–6.76 (3H, m), 4.25 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 4.02 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.67–3.59 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.61 (3H, s), 3.54 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.29 (3H, s), 2.91–2.87 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 1.99–1.93 (2H, m), 1.86–1.70 (1H, m), 1.56–1.46 (2H, m), 1.28–1.14 (2H, m).

[0121] 実施例4

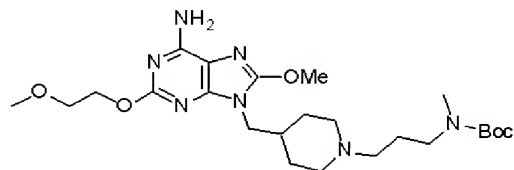
7,8-ジヒドロ-9-[1-[3-(N-[2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]-N-メチル

ルアミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルメチル}-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン
(7,8-Dihydro-9-[1-[3-(N-{2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}-N-methyla-
mino)propyl]piperidin-4-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine)の合成
[化25]



[0122] 工程(i)

9-(1-[3-[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルアミノ]プロピル]ピペリジン-4-イルメチル)-8-メトキシアデニン (9-(1-[3-[N-(tert-Butoxycarbonyl)-N-methylamino]propyl]piperidin-4-ylmethyl)-2-(2-methoxyethoxy)-8-methoxyadenine)
[化26]



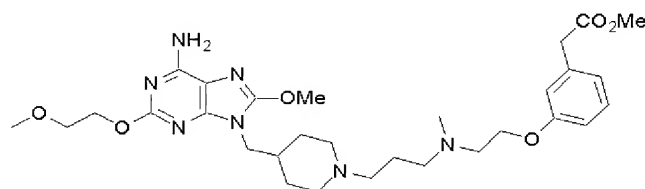
実施例3、工程(i)で得られた化合物1.01g (2.30mmol)に、トリフルオロ酢酸20mlを加え室温で55分攪拌した。溶媒を留去後、DMF 25mlを加えた。N-(tert-ブチルカルボニル)-N-(3-クロプロピル)-N-メチルアミン (N-tert-butoxycarbonyl-N-(3-chloropropyl)-N-methylamine) 964mg (4.64mmol)、炭酸カリウム2.93g (21.2mmol)を室温で加え、80℃で9時間攪拌した。溶媒を留去後、飽和食塩水50mlを加え、25%エタノール-クロロホルム(150ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、淡黄色油状物として副題化合物983mgを得た。収率84%

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.40 (2H, bs), 4.43 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.10 (3H, s), 3.81 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.75 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.43 (3H, s), 3.26-3.18 (2H, m), 2.95-2.86 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.34-2.26 (2H, m), 1.94-1.82 (3H, m), 1.75-1.66 (2H, m), 1.61-1.53 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.46-1.33 (2H, m).

[0123] 工程(ii)

8-メトキシ-9-[1-[3-(N-[2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]-N-メチルアミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルメチル]-2-(2-メトキシエトキシ)アデニン (8-Methoxy-9-[1-[3-(N-[2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl]-N-methylamino)propyl]piperidin-4-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)adenine) の合成

[化27]



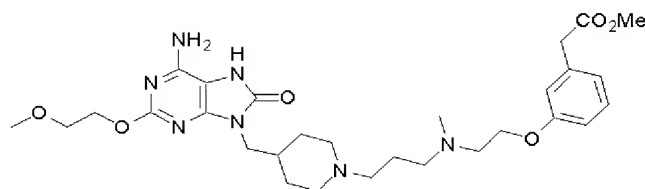
工程(i)で得られた化合物295g (0.581mmol)に、トリフルオロ酢酸 5mlを加え室温で40分攪拌した。溶媒を留去後、DMF 8mlを加えた。[3-(2-ブロモエトキシ)フェニル]酢酸メチル 225mg (0.825mmol)、炭酸カリウム640g (4.63mmol)を室温に加え、60℃で4時間攪拌した。溶媒を留去後、飽和食塩水30mlを加え、33%エタノール-クロロホルム (150ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、無色油状物として副題化合物246mgを得た。収率71%

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.22–7.20 (1H, m), 6.85–6.78 (3H, m), 5.19 (2H, brs), 4.43 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.10 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.83 (2H, d $J = 7.3$ Hz), 3.75 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.68 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.42 (3H, s), 2.80 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 2.58–2.46 (2H, m), 2.17 (3H, m), 2.24–1.56 (11H, m).

[0124] 工程(iii)

7,8-ジヒドロ-9-[1-[3-(N-[2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]-N-メチルアミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルメチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン (7,8-Dihydro-9-[1-[3-(N-[2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl]-N-methylamino)propyl]piperidin-4-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine)

[化28]



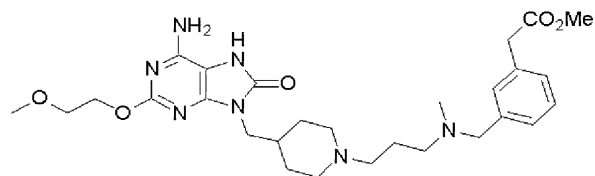
工程(ii)で得られた化合物244 mg (0.407mmol)のメタノール溶液(7.5ml)に濃硫酸(150 μ l)を加え3.5時間加熱還流した。飽和重曹水で中和した後、溶媒を留去した。残渣に飽和食塩水10 mlを加えた後、33%エタノール-クロロホルム(60ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣にクロロホルム-ヘキサンを加え、析出してきた固体を濾取した。白色固体として標題化合物152mgを得た。収率64%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.87 (1H, brs), 7.23–7.19 (1H, m), 6.83–6.80 (3H, m), 6.43 (2H, brs), 4.26 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.01 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.70–3.58 (2H, m), 3.63 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.54 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.27 (3H, s), 2.83–2.74 (2H, m), 2.68 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.38 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.30–2.16 (2H, m), 2.22 (3H, s), 1.84–1.70 (3H, m), 1.58–1.44 (4H, m), 1.27–1.10 (3H, m).

[0125] 実施例5

7,8-ジヒドロ-9-[1-(3-[N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]-N-メチルアミノ]プロピル)ピペリジン-4-イルメチル]-8-オキソアデニン (7,8-Dihydro-9-[1-(3-[N-[3-(methoxycarbonylmethyl)benzyl]-N-methylamino}propyl)piperidin-4-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine) の合成

[化29]

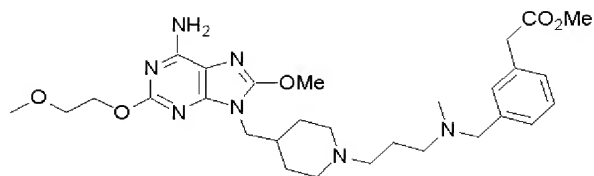


[0126] 工程(i)

8-メトキシ-9-[1-(3-[N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]-N-メチルアミノ]プロピル)ピペリジン-4-イルメチル]アデニン (8-Methoxy-9-[1-(3-[N-[3-(methoxycarbonylmethyl)benzyl]-N-methylamino}propyl)piperidin-4-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine) の合成

y)adenine)

[化30]



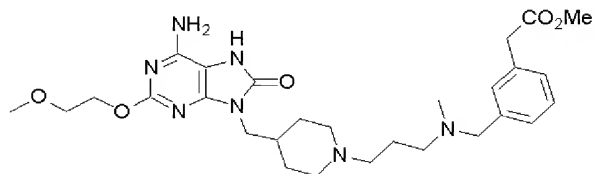
実施例4、工程(i)で得られた化合物423g (0.836mmol)に、トリフルオロ酢酸15mlを加え室温で45分攪拌した。得られた粗生成物のメタノール溶液(10ml)に水素化シアノホウ素ナトリウム280mg (4.24mmol)、3-(ホルミルフェニル)-酢酸メチル 228mg (1.28mmol)を室温に加え、室温で21時間攪拌した。溶媒を留去後、飽和食塩水50 mlを加え、3%エタノール-クロロホルム(150ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、無色油状物として副題化合物316mgを得た。収率67%

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.32–7.14 (4H, m), 5.19 (2H, brs), 4.43 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 4.10 (3H, s), 3.84 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.75 (2H, t, $J = 4.9$ Hz), 3.68 (3H, s), 3.63 (2H, s), 3.38 (3H, s), 2.44–2.40 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.30–1.80 (11H, m), 1.70–1.60 (2H, m).

[0127] 工程(ii)

7,8-ジヒドロ-9-[1-[3-(N-[2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル)-N-メチルアミノ]プロピル]ピペリジン-4-イルメチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン
(7,8-Dihydro-9-[1-[3-(N-[2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl)-N-methyl amino)propyl]piperidin-4-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine)

[化31]



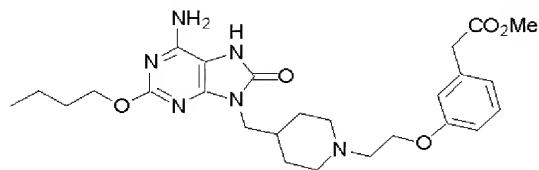
工程(i)で得られた化合物312mg (0.548mmol)のメタノール溶液(10ml)に濃硫酸(200 μ l)を加え7時間加熱還流した。飽和重曹水で中和した後、溶媒を留去した。残渣に飽

和重曹水15mlを加えた後、33%エタノール-クロロホルム(75ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣にクロロホルム-ヘキサンを加え、析出してきた固体を濾取した。白色固体として標題化合物251 mgを得た。収率82%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.88 (1H, brs), 7.28–7.25 (1H, m), 7.23–7.06 (3H, m), 6.49 (2H, brs), 4.26 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.65 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.54 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.39 (2H, s), 3.37 (2H, s), 3.29 (3H, s), 2.80–2.72 (2H, m), 2.32–2.20 (4H, m), 2.09 (3H, s), 1.82–1.68 (3H, m), 1.60–1.42 (4H, m), 1.24–1.10 (3H, m).

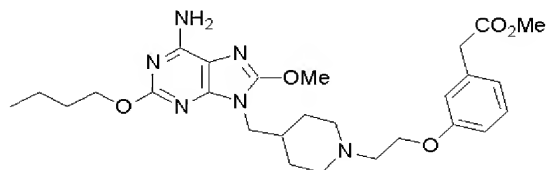
[0128] 実施例6

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}ピペリジン-4-イルメチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(1-{2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}piperidin-4-ylmethyl)-8-oxoadenine) の合成
[化32]



[0129] 工程(i)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-(1-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}ピペリジン-4-イルメチル)アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-(1-{2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}piperidin-4-ylmethyl)adenine)
[化33]



実施例1、工程(i)で得られた化合物260mg (0.5976mmol)に、トリフルオロ酢酸5 mlを加え室温で40分攪拌した。溶媒を留去後、DMF 8mlを加えた。[3-(2-ブロモエトキシ)-フェニル]-酢酸メチル 249mg (0.911mmol)、炭酸カリウム661mg (4.78mmol)を室温

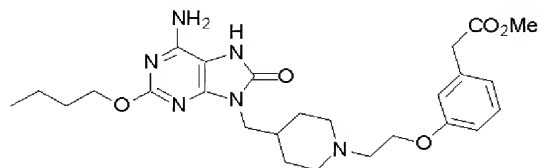
で加え、60℃で3時間攪拌した。溶媒を留去後、飽和食塩水15 mlを加え、クロロホルム(90 ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、無色油状物として副題化合物259mgを得た。収率82%

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.25–7.20 (1H, m), 6.88–6.79 (3H, m), 5.19 (2H, brs), 4.27 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.21–4.12 (2H, m), 4.11 (3H, s), 3.90 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.69 (3H, s), 3.59 (2H, s), 3.14–3.04 (2H, m), 2.90–2.83 (2H, m), 2.28–2.15 (2H, m), 2.00–1.66 (8H, m), 1.54–1.44 (2H, m), 1.42–1.22 (5H, m), 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0130] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-[2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]ピペリジン-4-イルメチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-9-(1-[2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl]piperidin-4-ylmethyl)-8-oxoadenine)

[化34]



工程(i)で得られた化合物259mg (0.491mmol)のメタノール溶液(10ml)に濃硫酸(200 μ l)を加え3時間加熱還流した。飽和重曹水で中和し、析出してきた固体を濾取した。白色固体として標題化合物199mgを得た。収率79%

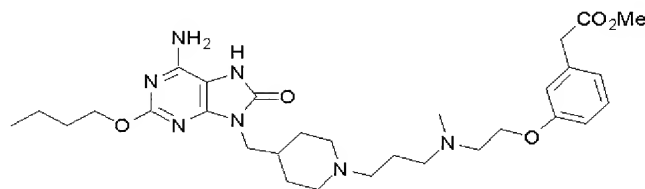
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.87 (1H, brs), 7.23–7.19 (1H, m), 6.83–6.80 (3H, m), 6.41 (2H, brs), 4.14 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.02 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.61 (2H, s), 3.56 (3H, s), 3.55 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.34 (3H, s), 2.94–2.86 (2H, m), 2.64 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 1.96 (2H, brt, $J = 7.0$ Hz), 1.85–1.72 (1H, m), 1.68–1.58 (2H, m), 1.54–1.46 (2H, m), 1.41–1.30 (2H, m), 1.26–1.12 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0131] 実施例7

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[1-[3-(N-[2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]-N-メチルアミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルメチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-9-[1-[3-(N-[2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl]-N-methylamino)propyl]piperidin-4-ylmethyl]-8-oxoadenine)

[1]piperidin-4-ylmethyl}-8-oxoadenine) の合成

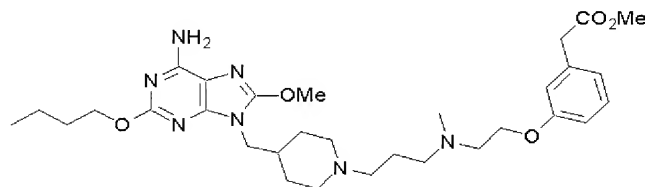
[化35]



[0132] 工程(i)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[1-[3-(N-[2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル)-N-メチルアミノ]プロピル]ピペリジン-4-イルメチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[1-[3-(N-[2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl)-N-methylamino]propyl]piperidin-4-ylmethyl]adenine)

[化36]



実施例1、工程(ii)で得られた化合物239 mg (0.473mmol)に、トリフルオロ酢酸5 mlを加え室温で35分攪拌した。溶媒を留去後、DMF 5mlを加えた。[3-(2-ブromoエトキシ)-フェニル]-酢酸メチル196mg (0.718mmol)、炭酸カリウム526mg (3.81mmol)を室温で加え、60℃で5時間、80℃で1.5時間攪拌した。溶媒を留去後、飽和食塩水20mlを加え、33%エタノール-クロロホルム(90ml)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、無色油状物として副題化合物234 mgを得た。収率83%

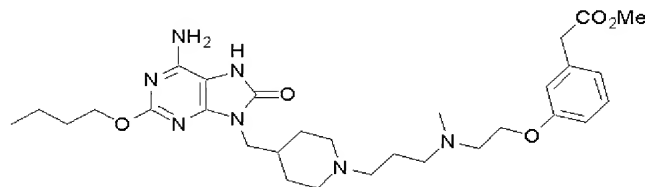
^1H NMR (CDCl_3) δ 7.27-7.20 (1H, m), 6.85-6.78 (3H, m), 5.19 (2H, brs), 4.26 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.09 (3H, s), 4.07 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.84 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.68 (3H, s), 3.58 (2H, s), 2.80 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 2.58-2.48 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.24-1.60 (15H, m), 1.54-1.43 (2H, m), 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0133] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[1-[3-(N-[2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エ

チル}-N-メチルアミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルメチル}-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[1-[3-(N-{2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}-N-methylamino)propyl]piperidin-4-ylmethyl]-8-oxoadenine)

[化37]



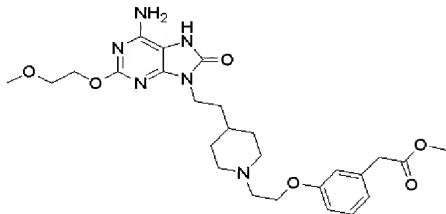
工程(i)で得られた化合物230mg (0.385mmol)のメタノール溶液(10ml)に濃硫酸(200 μ l)を加え6.5時間加熱還流した。飽和重曹水で中和した後、析出してきた固体を濾取した。白色固体として標題化合物113mgを得た。収率50%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.85 (1H, brs), 7.26–7.19 (1H, m), 6.88–6.63 (3H, m), 6.41 (2H, brs), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.01 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.63 (2H, s), 3.60 (2H, s), 3.53 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.84–2.76 (2H, m), 2.67 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.50 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.28–2.15 (2H, m), 2.21 (3H, s), 1.81–1.70 (3H, m), 1.68–1.57 (2H, m), 1.56–1.30 (6H, m), 1.22–1.10 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0134] 実施例8

7,8-ジヒドロ-9-(1-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}ピペリジン-4-イルエチル)-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン (9-(1-{2-[3-(Methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}piperidin-4-ylethyl)-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine) の合成

[化38]

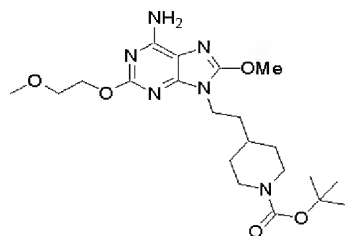


[0135] 工程(i)

9-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルエチル)-8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)アデニン (9-(1-tert-Butoxycarbonylpiperidin-4-ylethyl)-8-methoxy-2-(2-methoxyethoxy)adenine) の合成

hoxyethoxy)adenine)

[化39]



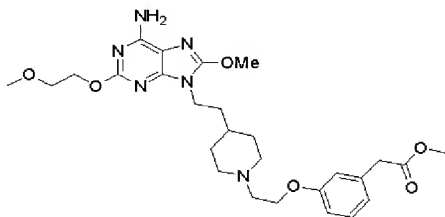
8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)アデニン (8-methoxy-2-(2-methoxyethoxy)adenine) 3.27g (13.7mmol)と4-[2-(メタンスルホニルオキシ)エチル]ピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチルエステル (4-[2-(methanesulfonyloxy)ethyl]piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester) 4.21g (13.7mmol)を用い、実施例3工程(i)と同様にして白色固体として副題化合物3.62 gを得た。収率59%

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.44 (2H, brs), 4.44 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.12 (3H, s), 3.96 (2H, t, $J = 5.4$ Hz), 3.75 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.43 (3H, s), 2.67–2.06 (2H, m), 1.83–1.65 (6H, m), 1.45 (9H, s), 1.40–1.33 (1H, m), 1.18–1.11 (2H, m).

[0136] 工程(ii)

8-メトキシ-9-(1-[2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]ピペリジン-4-イルエチル)-2-(2-メトキシエトキシ)アデニン (8-Methoxy-9-(1-[2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl]piperidin-4-ylethyl)-2-(2-methoxyethoxy)adenine)

[化40]



工程(i)で得られた化合物0.35g(0.78mmol)を用い、実施例3工程(ii)と同様にして無色油状物として副題化合物0.36gを得た。収率86%

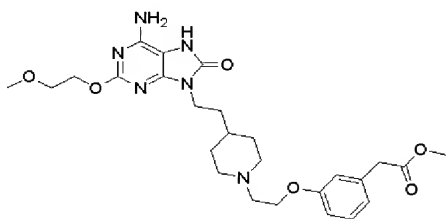
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.20 (1H, dd, $J = 8.4$ Hz, 7.6 Hz), 6.83–6.77 (5H, m), 4.28 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.03 (3H, s), 4.01 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.86 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.63 (2H, s), 3.63–3.59 (2H, m), 3.59 (3H, s), 3.29 (3H, s), 2.90–2.86 (2H, m), 2.62 (

2H, t, J = 5.8 Hz), 1.96–1.88 (2H, m), 1.72–1.66 (2H, m), 1.61–1.57 (2H, m), 1.18–1.11(3H, m).

[0137] 工程(iii)

7,8-ジヒドロ-9-(1-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}ピペリジン-4-イルエチル)-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン(7,8-Dihydro-9-(1-{2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}piperidin-4-ylethyl)-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine)

[化41]



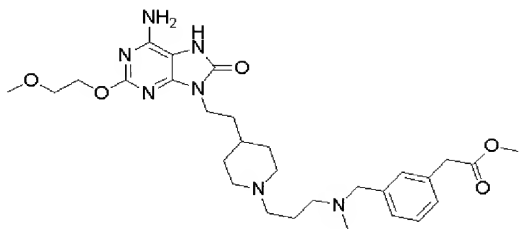
工程(ii)で得られた化合物0.36g (0.66mmol)を用い、実施例1工程(v)と同様にして白色固体として標題化合物0.31gを得た。収率90%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.96 (1H, brs), 7.20 (1H, dd, J = 8.4 Hz, 7.6 Hz), 6.83–6.77 (3H, m), 6.53 (2H, brs), 4.26 (2H, t, J = 4.8 Hz), 4.02 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.69 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.63 (2H, s), 3.63–3.58 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.28 (3H, s), 2.90–2.86 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 5.9 Hz), 1.96–1.88 (2H, m), 1.72–1.67 (2H, m), 1.58–1.55 (2H, m), 1.16–1.11(3H, m).

[0138] 実施例9

7,8-ジヒドロ-9-[1-(3-[[N-メチル-N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]]アミノ]プロピル)ピペリジン-4-イルエチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン (7,8-Dihydro-9-[1-(3-[[N-methyl-N-[3-(methoxycarbonylmethyl)benzyl]]amino]propyl)piperidin-4-ylethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine) の合成

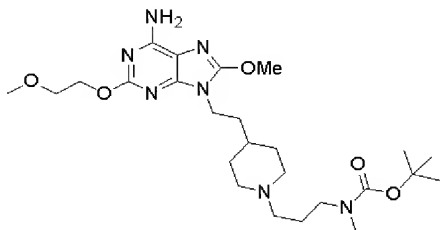
[化42]



[0139] 工程(i)

9-(1-[3-[[N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル]アミノ]プロピル]ピペリジン-4-イルエチル)-8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)アデニン (9-(1-[3-[[N-(tert-Butoxycarbonyl)-N-methyl]amino]propyl]piperidin-4-ylethyl)-8-methoxy-2-(2-methoxyethoxy)adenine)

[化43]



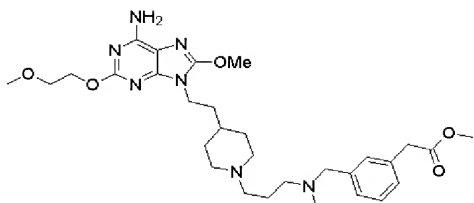
実施例8工程(i)で得られた化合物1.02g (2.25mmol)を用い、実施例1工程(iii)と同様にして淡黄色油状物として副題化合物0.81gを得た。収率69%

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.30 (2H, brs), 4.42 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 4.11 (3H, s), 3.96 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.75 (2H, t, $J = 5.0$ Hz), 3.43 (3H, s), 3.25-2.20 (2H, m), 3.05-2.89 (2H, m), 2.84 (3H, s), 2.50-2.30 (2H, m), 2.10-1.65 (9H, m), 1.45 (9H, s), 1.45-1.19 (2H, m).

[0140] 工程(ii)

9-[1-(3-[[N-メチル-N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]]アミノ]プロピル]ピペリジン-4-イルエチル]-8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)アデニン (9-[1-(3-[[N-Methyl-N-[3-(methoxycarbonylmethyl)benzyl]]amino]propyl]piperidin-4-ylethyl]-8-methoxy-2-(2-methoxyethoxy)adenine)

[化44]



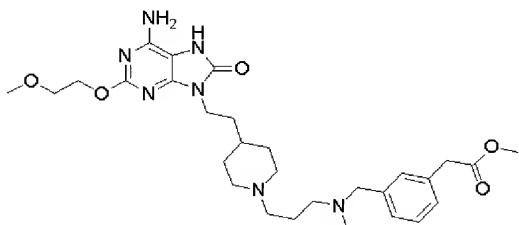
工程(i)で得られた化合物0.41g (0.79mmol)を用い、実施例1工程(iv)と同様にして無色油状物として副題化合物0.28gを得た。収率60%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.23 (1H, dd, $J = 7.9$ Hz, 7.4 Hz), 7.17 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.81 (2H, brs), 4.28 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.04 (3H, s), 3.86 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.65 (2H, s), 3.62–3.59 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.40 (2H, s), 3.29 (3H, s), 2.80–2.75 (2H, m), 2.29 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.22–2.05 (2H, m), 2.08 (3H, s), 1.75–1.63 (4H, m), 1.60–1.54 (4H, m), 1.10–1.05 (3H, m).

[0141] 工程(iii)

7,8-ジヒドロ-9-[1-(3-[[N-メチル-N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]]アミノ]プロピル)ピペリジン-4-イルエチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン (7,8-Dihydro-9-[1-(3-[[N-methyl-N-[3-(methoxycarbonylmethyl)benzyl]]amino]propyl)piperidin-4-ylethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine)

[化45]

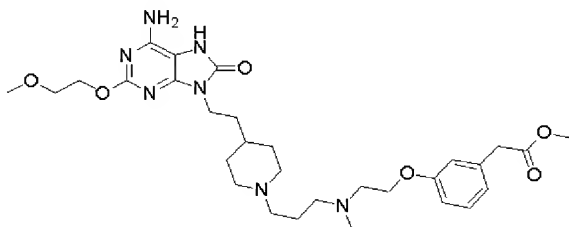


工程(ii)で得られた化合物0.26g (0.45mmol)を用い、実施例1工程(v)と同様にして白色固体として標題化合物0.22gを得た。収率87%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.86 (1H, s), 7.25 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 7.5 Hz), 7.17 (1H, s), 7.15 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.11 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 6.43 (2H, brs), 4.25 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.68 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.65 (2H, s), 3.62–3.59 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.30 (2H, s), 3.28 (3H, s), 2.78–2.73 (2H, m), 2.29 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.22–2.05 (2H, m), 2.08 (3H, s), 1.75–1.65 (4H, m), 1.58–1.54 (4H, m), 1.13–1.05 (3H, m).

[0142] 実施例10

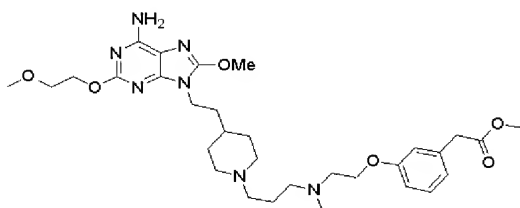
7,8-ジヒドロ-9-[1-[3-([N-メチル-N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}]アミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルエチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン (7,8-Dihydro-9-[1-[3-([N-methyl-N-{2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}]amino)propyl]piperidin-4-ylethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine) の合成
[化46]



[0143] 工程(i)

9-[1-[3-([N-メチル-N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}]アミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルエチル]-8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)アデニン (9-[1-[3-([N-Methyl-N-{2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}]amino)propyl]piperidin-4-ylethyl]-8-methoxy-2-(2-methoxyethoxy)adenine)

[化47]



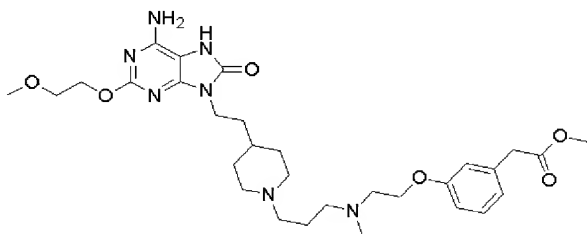
実施例8工程(i)で得られた化合物0.27g (0.53mmol)を用い、実施例3工程(ii)と同様にして無色油状物として副題化合物0.21gを得た。収率64%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.23-7.18 (1H, m), 6.87-6.77 (5H, m), 4.27 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.04 (3H, s), 4.00 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.85 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.65 (2H, s), 3.62-3.58 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.28 (3H, s), 2.80-2.74 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.36 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.23-2.17 (2H, m), 2.21 (3H, s), 1.68-1.63 (4H, m), 1.60-1.54 (4H, m), 1.12-1.05 (3H, m).

[0144] 工程(ii)

7,8-ジヒドロ-9-{1-[3-([N-メチル-N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}]アミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルエチル}-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン (7,8-Dihydro-9-{1-[3-([N-methyl-N-{2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}]amino)propyl]piperidin-4-ylethyl}-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine)

[化48]



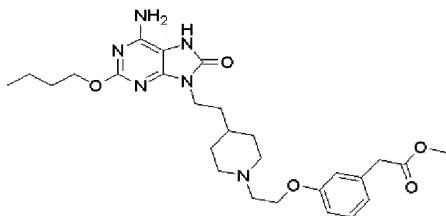
工程(i)で得られた化合物0.21g (0.33mmol)を用い、実施例1工程(v)と同様にして白色固体として標題化合物0.17gを得た。収率84%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.23–7.18 (1H, m), 6.83–6.78 (3H, m), 6.54 (2H, brs), 4.26 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.68 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.63 (2H, s), 3.61–3.58 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.28 (3H, s), 2.80–2.74 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.36 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.23–2.18 (2H, m), 2.21 (3H, s), 1.80–1.68 (4H, m), 1.58–1.51 (4H, m), 1.13–1.06 (3H, m).

[0145] 実施例11

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}ピペリジン-4-イルエチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(1-{2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}piperidin-4-ylethyl)-8-oxoadenine) の合成

[化49]

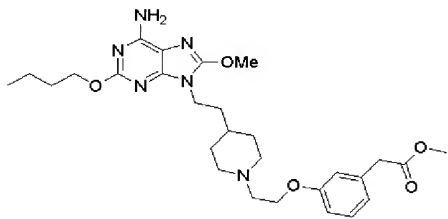


[0146] 工程(i)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-(1-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}ピペリジン-4-イルエチル)アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-(1-{2-[3-(methoxycarbonyl

methyl)phenoxy]ethyl]piperidin-4-ylethyl)adenine)

[化50]



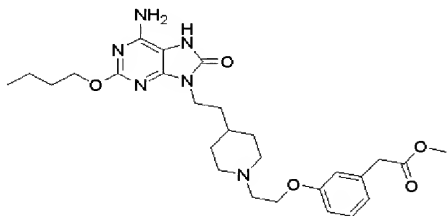
2-ブトキシ-9-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルエチル)-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-(1-tert-butoxycarbonylpiperidin-4-ylethyl)-8-methoxyadenine) 0.25g (0.72mmol)を用い、実施例3工程(ii)と同様にして淡黄色油状物として副題化合物0.27gを得た。収率69%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.20 (1H, dd, $J = 7.8$ Hz, 7.4 Hz), 6.83–6.75 (5H, m), 4.15 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.04 (3H, s), 4.01 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.87 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.63 (2H, s), 3.60 (3H, s), 2.90–2.86 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 1.96–1.88 (2H, m), 1.73–1.58 (6H, m), 1.43–1.37 (2H, m), 1.18–1.11 (3H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0147] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-[2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]ピペリジン-4-イルエチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(1-[2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl]piperidin-4-ylethyl)-8-oxoadenine)

[化51]



工程(i)で得られた化合物0.25g (0.47 mmol)を用い、実施例1工程(v)と同様にして白色固体として標題化合物0.18gを得た。収率73%

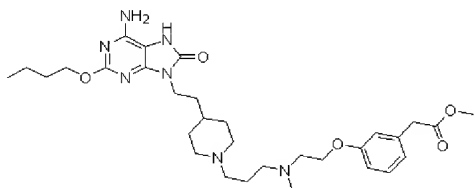
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.87 (1H, brs), 7.20 (1H, dd, $J = 7.7$ Hz, 7.5 Hz), 6.83–6.79 (3H, m), 6.40 (2H, brs), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.01 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.69 (2H,

t, J = 6.8 Hz), 3.63 (2H, s), 3.60 (3H, s), 2.90–2.86 (2H, m), 2.62 (2H, t, J = 5.8 Hz), 1.96–1.88 (2H, m), 1.73–1.55 (6H, m), 1.43–1.37 (2H, m), 1.18–1.11 (3H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0148] 実施例12

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[1-[3-([N-メチル-N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}]アミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルエチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[1-[3-([N-methyl-N-{2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}]amino)propyl]piperidin-4-ylethyl]-8-oxoadenine)の合成

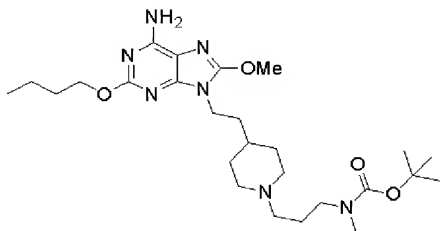
[化52]



[0149] 工程(i)

2-ブトキシ-9-(1-[3-([N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル]アミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルエチル)-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-(1-[3-([N-(tert-butoxycarbonyl)-N-methyl]amino)propyl]piperidin-4-ylethyl)-8-methoxyadenine)

[化53]



2-ブトキシ-9-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルエチル)-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-(1-tert-butoxycarbonylpiperidin-4-ylethyl)-8-methoxyadenine) 0.71g (2.02mmol)を用い、実施例1工程(iii)と同様にして淡黄色油状物として副題化合物0.62gを得た。収率59%

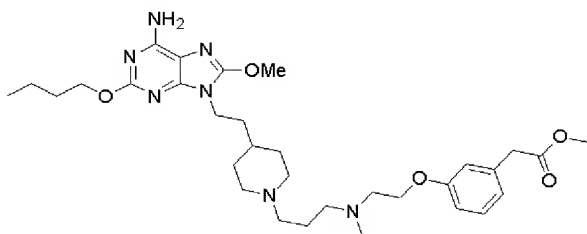
^1H NMR (CDCl_3) δ 6.77 (2H, brs), 4.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.04 (3H, s), 3.86 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.13 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.83–2.75 (2H, m), 2.74 (3H, s), 2.22–2.18

(2H, m), 1.80–1.55 (10H, m), 1.42–1.37 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.15–1.08 (3H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0150] 工程(ii)

2-ブトキシ-9-[1-[3-([N-メチル-N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}]アミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルエチル]-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-[1-[3-([N-methyl-N-{2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}]amino)propyl]piperidin-4-ylethyl]-8-methoxyadenine)

[化54]



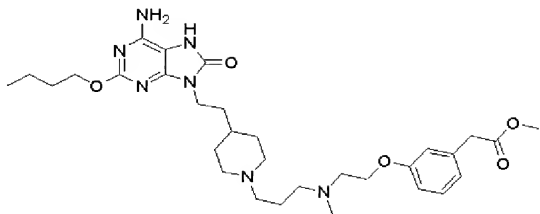
工程(i)で得られた化合物0.29g(0.55 mmol)を用い、実施例3工程(ii)と同様にして淡黄色油状物として副題化合物0.22gを得た。収率66%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.22–7.18 (1H, m), 6.87–6.70 (5H, m), 4.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.04 (3H, s), 4.00 (2H, t, J = 5.9 Hz), 3.85 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.63 (2H, s), 3.60 (3H, s), 2.80–2.74 (2H, m), 2.66 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.36 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.23–2.17 (2H, m), 2.20 (3H, s), 1.75–1.60 (6H, m), 1.59–1.47 (4H, m), 1.44–1.34 (2H, m), 1.13–1.06 (3H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0151] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[1-[3-([N-メチル-N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}]アミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルエチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[1-[3-([N-methyl-N-{2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}]amino)propyl]piperidin-4-ylethyl]-8-oxoadenine)

[化55]



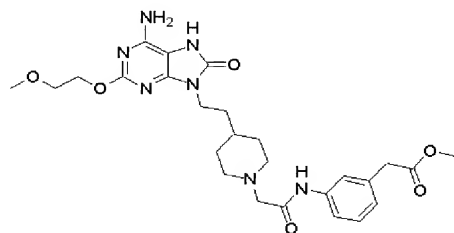
工程(ii)で得られた化合物0.22g (0.37mmol)を用い、実施例1工程(v)と同様にして白色固体として標題化合物0.20gを得た。収率92%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.88 (1H, brs), 7.20 (1H, dd, $J = 7.3$ Hz, 7.2 Hz), 6.82–6.79 (3H, m), 6.41 (2H, brs), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.68 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.62 (2H, s), 3.60 (3H, s), 2.79–2.74 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.36 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.23–2.17 (2H, m), 2.21 (3H, s), 1.75–1.57 (6H, m), 1.56–1.47 (4H, m), 1.42–1.34 (2H, m), 1.13–1.06 (3H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0152] 実施例13

7,8-ジヒドロ-9-(1-[[3-(メトキシカルボニルメチル)フェニル]アミノカルボニルメチル]ピペリジン-4-イルエチル)-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン (7,8-Dihydro-9-(1-[[3-(methoxycarbonylmethyl)phenyl]aminocarbonylmethyl]piperidin-4-ylethyl)-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine) の合成

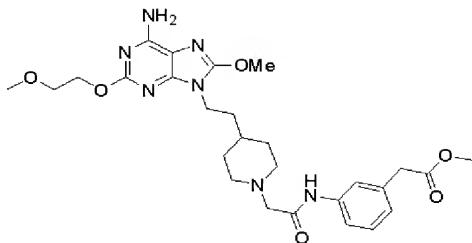
[化56]



[0153] 工程(i)

8-メトキシ-9-(1-[[3-(メトキシカルボニルメチル)フェニル]アミノカルボニルメチル]ピペリジン-4-イルエチル)-2-(2-メトキシエトキシ)アデニン (8-Methoxy-9-(1-[[3-(methoxycarbonylmethyl)phenyl]aminocarbonylmethyl]piperidin-4-ylethyl)-2-(2-methoxyethoxy)adenine)

[化57]



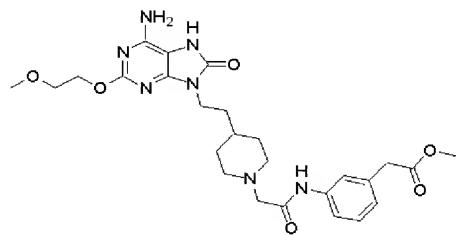
実施例8工程(i)で得られた化合物0.15g(0.33mmol)にトリフルオロ酢酸2mlを加え室温で20分攪拌した。トリフルオロ酢酸を留去後、DMF 10ml、炭酸カリウム 0.28g(2.0mmol)、2-クロロ-N-[3-(メキシカルボニルメチル)フェニル]アセトアミド (2-chloro-N-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenyl]acetamide) 84mg(0.35mmol)を加え室温で18時間攪拌した。溶媒を留去後、水を加え、クロロホルム/エタノール(3/1)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、無色油状物として副題化合物0.18gを得た。収率99%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.63 (1H, s), 7.54–7.52 (2H, m), 7.24 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 7.6 Hz), 6.94 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.81 (2H, brs), 4.27 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 4.05 (3H, s), 3.88 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.64 (2H, s), 3.63–3.57 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.04 (2H, s), 2.85–2.80 (2H, m), 2.10–2.01 (2H, m), 1.74–1.69 (2H, m), 1.66–1.60 (2H, m), 1.30–1.25 (2H, m), 1.14–1.11 (1H, m).

[0154] 工程(ii)

7,8-ジヒドロ-9-(1-[[3-(メキシカルボニルメチル)フェニル]アミノカルボニルメチル]ピペリジン-4-イルエチル)-2-(2-メキシエトキシ)-8-オキソアデニン (7,8-Dihydro-9-(1-[[3-(methoxycarbonylmethyl)phenyl]aminocarbonylmethyl]piperidin-4-ylethyl)-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine)

[化58]



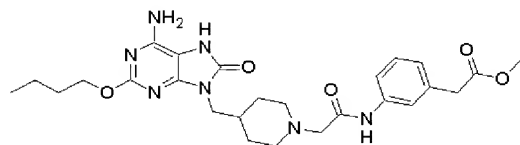
工程(ii)で得られた化合物0.17g (0.31mmol)を用い、実施例1工程(v)と同様にして白色固体として標題化合物0.27gを得た。収率86%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.93 (1H, brs), 9.63 (1H, s), 7.55–7.52 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J = 8.6$ Hz, 7.6 Hz), 6.94 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.46 (2H, brs), 4.26 (2H, t, $J = 4.8$ Hz), 3.71 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.64 (2H, s), 3.63–3.57 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.28 (3H, s), 3.05 (2H, s), 2.85–2.80 (2H, m), 2.10–2.01 (2H, m), 1.74–1.69 (2H, m), 1.64–1.57 (2H, m), 1.30–1.10 (3H, m).

[0155] 実施例14

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-[[3-(メトキシカルボニルメチル)フェニル]アミノカルボニルメチル]ピペリジン-4-イルメチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(1-{[3-(methoxycarbonylmethyl)phenyl]aminocarbonylmethyl}piperidin-4-ylethyl)-8-oxo adenine) の合成

[化59]

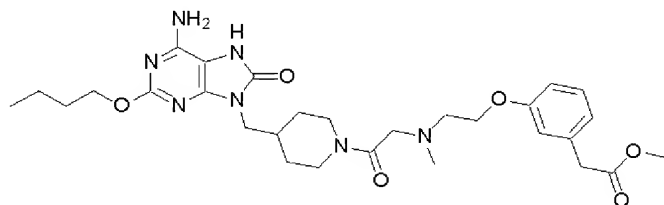


2-ブトキシ-9-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)-8-メトキシアデニン (2-butoxy-9-(1-tert-butoxycarbonylpiperidin-4-ylmethyl)-8-methoxyadenine) 0.19g(0.44mmol)と2-クロロ-N-{3-(メトキシカルボニルメチル)フェニル}アセトアミド (2-chloro-N-{3-(methoxycarbonylmethyl)phenyl} acetamide) 0.12g(0.49mmol)を用い、実施例13工程(i)、工程(ii)の順に同様にして64 mgの白色固体として標題化合物を得た。収率28%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.95 (1H, brs), 9.63 (1H, s), 7.55 (1H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.54 (1H, s), 7.24 (1H, dd, $J = 8.8$ Hz, 7.6 Hz), 6.94 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.44 (2H, brs), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.64 (2H, s), 3.61 (3H, s), 3.57 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.05 (2H, s), 2.85–2.80 (2H, m), 2.10–2.04 (2H, m), 1.85–1.74 (1H, m), 1.68–1.60 (2H, m), 1.54–1.50 (2H, m), 1.40–1.33 (4H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0156] 実施例15

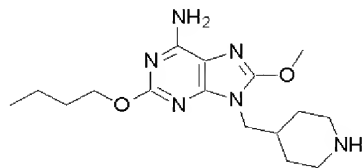
2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[1-[(N-[2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]-N-メチル)アミノメチルカルボニル]ピペリジン-4-イルメチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[1-[(N-[2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl]-N-methyl)aminomethylacarbonyl]piperidin-4-ylmethyl]-8-oxoadenine) の合成
[化60]



[0157] 工程(i)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-(ピペリジン-4-イルメチル)アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-(piperidin-4-ylmethyl)adenine)

[化61]



実施例1工程(ii)で得られた化合物2.0g (4.6mmol)にトリフルオロ酢酸 5mlを加え、室温で1時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を留去した後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-エタノールで抽出した。硫酸ナトリウムで乾燥した後、濃縮・減圧乾燥することにより黄白色固体として表記化合物1.54g (4.6mmol)を得た。

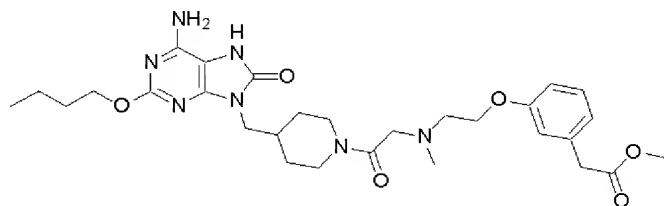
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6.81 (2H, brs), 4.16 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.05 (3H, s), 3.73 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.09 (2H, m), 2.68–2.59 (2H, m), 1.99–1.92 (1H, m), 1.68–1.66 (2H, m), 1.58–1.53 (2H, m), 1.44–1.35 (2H, m), 1.23–1.19 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0158] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[1-[(N-[2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]-N-メチル)アミノメチルカルボニル]ピペリジン-4-イルメチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[1-[(N-[2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl]-N-

methyl)aminomethylacarbonyl]piperidin-4-ylmethyl]-8-oxoadenine)

[化62]



工程(ii)で得られた2-ブトキシ-8-メトキシ-9-(ピペリジン-4-イルメチル)アデニン(2-butoxy-8-methoxy-9-(piperidin-4-ylmethyl)adenine) 500mg(1.15mmol)のDMF溶液(10ml)にトリエチルアミン 236 μ l(1.73mmol)を加え続いてクロロアセチルクロライド 110 μ l(1.38 mmol)を加えた。室温で25分攪拌した後、水を加えてクエンチし、溶媒を留去させた後に水を加えた。クロロホルム-メタノールで抽出した有機層を水、飽和食塩水で洗い、濃縮、減圧乾燥させた。

得られた残渣にDMF 5mlを加えた後、ジイソプロピルエチルアミン 772 μ l(4.49mmol)、続いて、N-[2-[3-(methoxycarbonyl)phenoxy]ethyl]-N-methylamine hydrochloride 388mg(1.15mmol)を加えて、60℃で3時間加熱攪拌した。水を加えた後、クロロホルム-メタノールで抽出した有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。濃縮後、カラムクロマトグラフィーにより精製し、減圧乾燥させた。

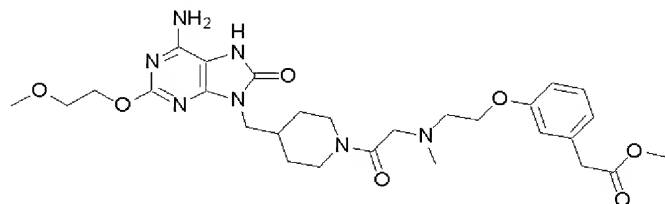
残渣にメタノール10ml、濃硫酸500 μ lを加え、80℃で90分加熱攪拌した。アンモニウム水で中和した後、メタノールを留去した。水を加えて、クロロホルム-メタノールで抽出した後に、有機層を水、飽和食塩水で洗浄、乾燥(硫酸ナトリウム)、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、減圧乾燥することで、淡桃色固体の副題化合物160mg (0.27mmol)を得た。収率37%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.86 (1H, brs), 7.20 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.82–6.79 (3H, m), 6.42 (2H, brs), 4.28 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.05–3.78 (3H, m), 3.62 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.53 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.29 (1H, d, J = 13.7 Hz), 3.15 (1H, d, J = 13.7 Hz), 2.88 (1H, t, J = 12.9 Hz), 2.80–2.71 (2H, m), 2.81–2.45 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.03–1.96 (1H, s), 1.66–1.59 (2H, s), 1.56–1.49 (2H, s), 1.42–1.33 (2H, s), 1.21–1.11 (2H, s), 1.02–0.97 (2H, s), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0159] 実施例16

7,8-ジヒドロ-2-(2-メトキシエトキシ)-9-[1-[(N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチル)アミノメチルカルボニル]ピペリジン-4-イルメチル]-8-オキソアデニン (7,8-Dihydro-2-(2-methoxyethoxy)-9-[1-[(N-{2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}-N-methyl)aminomethylacarbonyl]piperidin-4-ylmethyl]-8-oxoadenine) の合成

[化63]



実施例3工程(i)、実施例15と同様の方法で、白色固体として副題化合物を得た。

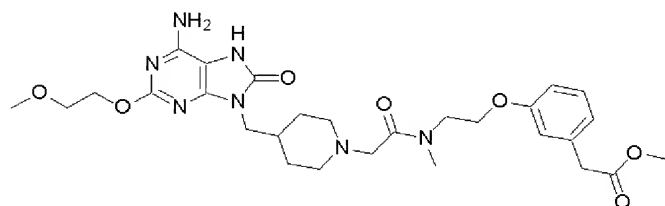
収率19%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.89 (1H, brs), 7.21 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.84–6.77 (3H, m), 6.44 (2H, brs), 4.00–4.23 (3H, m), 4.07–3.98 (3H, m), 3.64–3.60 (2H, m), 3.62 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.53 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.32–3.30 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.16 (1H, d, $J = 13.6$ Hz), 2.97–2.85 (2H, m), 2.80–2.72 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.06–1.98 (1H, m), 1.55–1.50 (2H, m), 1.22–1.10 (2H, m), 1.06–0.95 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0160] 実施例17

7,8-ジヒドロ-2-(2-メトキシエトキシ)-9-[1-(N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチル-アミノメチルカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-8-オキソアデニン (7,8-Dihydro-2-(2-methoxyethoxy)-9-[1-[(N-{2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}-N-methyl)aminocarbonylmethyl]piperidin-4-ylmethyl]-8-oxoadenine) の合成

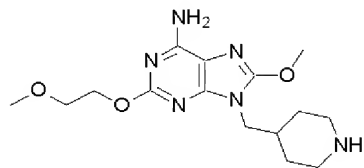
[化64]



[0161] 工程(i)

8-メトキシ-2-ブトキシ-9-(ピペリジン-4-イルメチル)アデニン (8-Methoxy-2-(2-methoxyethoxy)-9-(piperidin-4-ylmethyl)adenine)

[化65]

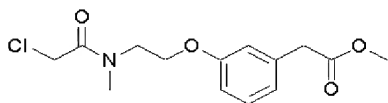


実施例15工程(i)と同様の方法で黄白色固体として表記化合物を得た。収率99%
 ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6.83 (2H, brs), 4.27 (2H, dd, $J = 4.6, 4.6$ Hz), 4.05 (3H, s), 3.72 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 3.46-3.41 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.08-3.02 (2H, m), 2.61-2.54 (2H, m), 1.98-1.89 (1H, m), 1.55-1.49 (2H, m), 1.25-1.14 (2H, m),

[0162] 工程(ii)

((N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチル)アミノカルボニルメチルクロライド((N-{2-[3-(Methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}-N-methyl)aminocarbonylmethylchloride)

[化66]



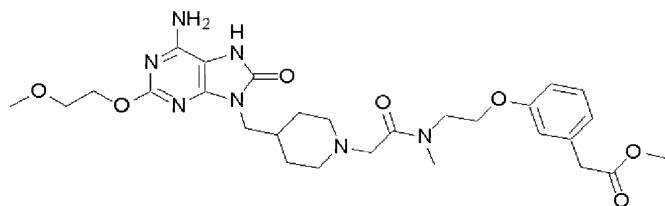
N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチルアミン (N-{2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}-N-methylamine)300mg (1.16mmol) のDMF (10ml) 溶液に、トリエチルアミン 474 μ l (3.46mmol) を加え、更にクロロアセチルクロライド 10 μ l (1.39mmol) を加え、室温にて2時間攪拌した。溶媒を留去し、減圧感想することにより、橙色液体として副題化合物を得た。

[0163] 工程(iii)

7,8-ジヒドロ-2-(2-メトキシエトキシ)-9-[1-(N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチル-アミノメチルカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-8-オキソアデニン (7,8-Dihydro-2-(2-methoxyethoxy)-9-[1-[(N-{2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}-N-methyl)aminocarbonylmethyl]piperidin-4-ylmethyl]-8-oxoadenine)

nine)

[化67]



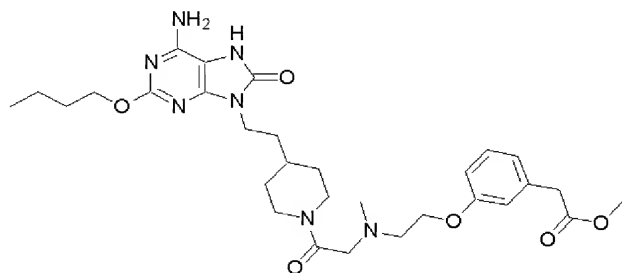
工程(i)で得られた化合物をDMF 7 mlに溶かし、ジイソプロピルエチルアミン 597 μ l (3.47mmol)を加え、更に、工程(ii)で得られた化合物 300mg (1.16mmol)を加え、60℃で3時間加熱した。溶媒を留去した後に、メタノール 10mlを加え、更に濃硫酸 300 μ lを加えて、80℃で2時間加熱攪拌した。アンモニウム水溶液で中和した後に、溶媒を留去した。水を加え、クロロホルム-メタノールで抽出した後に、乾燥(硫酸ナトリウム)した。濃縮後の残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、減圧乾燥することで、白色固体として表記副題化合物 240mg (0.41mmol)を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.85 (1H, brs), 7.26–7.18 (1H, m), 6.85–6.81 (3H, m), 6.43 (2H, brs), 4.25 (2H, dd, J = 3.7, 4.6 Hz), 4.18–4.13 (1H, m), 4.05–4.01 (1H, m), 3.82–3.79 (1H, m), 3.65–3.60 (5H, m), 3.59 (3H, s), 3.52 (2H, d, J = 7.2 Hz), 3.28 (3H, s), 3.14–3.08 (2H, m), 2.80–2.71 (2H, m), 2.51 (3H, s), 1.96–1.87 (2H, s), 1.80–1.69 (1H, m), 1.52–1.42 (2H, m), 1.24–1.11 (2H, m).

[0164] 実施例18

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(2-{1-[(N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチル)アミノカルボニルメチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(2-{1-[(N-{2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}-N-methyl)aminocarbonylmethyl]piperidin-4-yl}ethyl)-8-oxoadenine) の合成

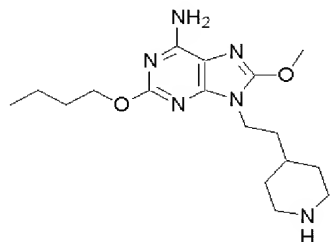
[化68]



[0165] 工程(i)

8-メトキシ-2-(2-メトキシエトキシ)-9-[2-(ピペリジン-4-イル)エチル]アデニン (8-Methoxy-2-(2-methoxyethoxy)-9-[2-(piperidin-4-yl)ethyl]adenine)

[化69]

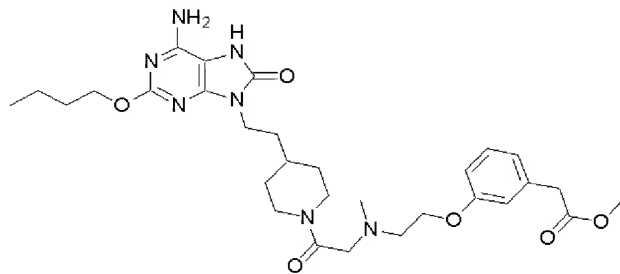


実施例15工程(i)と同様の方法で、白黄色液体として表記副題化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 6.79 (2H, brs), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.05 (3H, s), 3.87 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.22–3.15 (2H, m), 2.77–2.69 (2H, m), 1.90–1.84 (2H, m), 1.68–1.59 (4H, m), 1.45–1.35 (3H, m), 1.30–1.18 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0166] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(2-{1-[(N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチル)アミノカルボニルメチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(2-{1-[(N-{2-[3-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}-N-methyl)aminocarbonylmethyl]piperidin-4-yl}ethyl)-8-oxoadenine) の合成 [化70]



実施例15工程(ii)と同様の方法で、白黄色液体として表記副題化合物を得た。

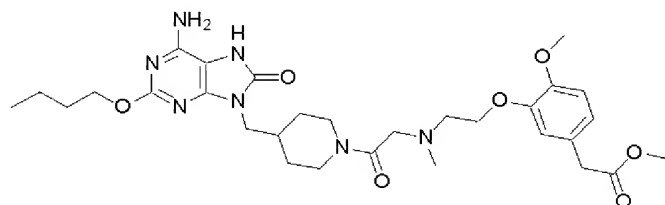
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.84 (1H, brs), 7.23–7.18 (1H, m), 6.89–6.79 (3H, m), 6.40 (2H, brs), 4.29 (1H, d, J = 12.6 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.02 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.02–3.98 (1H, m), 3.69 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.61 (2H, s), 3.59 (3H, s), 3.32–3.29 (1H, m), 3.18–3.13 (1H, m), 2.89–2.81 (1H, m), 2.80–2.74 (2H, m), 2.47–2.40 (1H,

m), 2.28 (3H, s), 1.77–1.70 (2H, m), 1.67–1.59 (2H, m), 1.58–1.52 (2H, m), 1.46–1.32 (3H, m), 1.15–1.00 (1H, m), 0.97–0.93 (1H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0167] 実施例19

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[1-[(N-[2-[2-メトキシ-5-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]-N-メチル)アミノメチルカルボニル]ピペリジン-4-イルメチル]-8-オキサデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[1-[(N-[2-[2-methoxy-5-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl)-N-methyl]aminomethylacarbonyl]piperidin-4-ylmethyl]-8-oxoadenine) の合成

[化71]



実施例15工程(i)で得られた化合物350mg (1.05mmol) のDMF溶液10mlにトリエチルアミン 215 μ l (1.57mmol) を加え、更にクロロアセチルクロライド 100 μ l を加えた。室温で1時間攪拌した後に、溶媒を留去し、水を加えて、クロロホルム-メタノールで抽出した。抽出した有機層は、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させた。残渣をDMF10mlに溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン 360 μ l (2.09mmol) を加え、更にN-[2-メトキシ-5-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]-N-メチル]アミン (N-[2-methoxy-5-(methoxycarbonylmethyl)phenoxy]-N-methyl]amine) 398 μ l (1.57mmol) を加えた。50°Cで6時間加熱攪拌した後、溶媒を留去し、メタノール10ml、更に濃硫酸 300 μ l を加え、80°Cで3時間過熱攪拌した。アンモニア水で中和した後に、溶媒を留去し、水を加えた。クロロホルム-メタノールで抽出した後に、水、飽和食塩水で洗浄し、乾燥させた。濃縮後、カラムクロマトグラフィーにより精製し、残渣にジエチルエーテルを加え、白色固体を濾取、乾燥させることで、白色固体として表記化合物182mgを得た。収率28%

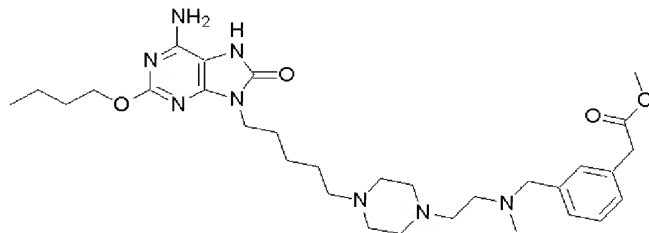
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.87 (1H, brs), 6.86–6.84 (2H, m), 6.75 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 6.41 (2H, brs), 4.31–4.25 (1H, m), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.03–4.00 (1H, m), 4.01

(2H, t, J = 5.7 Hz), 3.70 (3H, s), 3.59 (3H, s), 3.56 (2H, s), 3.56–3.52 (2H, m), 3.27–3.23 (2H, m), 2.91–2.86 (1H, m), 2.78–2.71 (2H, m), 2.49–2.42 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.09–1.98 (1H, m), 1.66–1.58 (2H, m), 1.57–1.46 (2H, m), 1.42–1.32 (2H, m), 1.18–0.95 (1H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0168] 実施例20

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(4-{2-[N-メチル-N-(3-メトキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノエチル}ピペラジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[5-(4-{2-[N-methyl-N-(3-methoxycarbonylmethyl)benzyl]aminomethyl}piperazin-1-yl)pentyl]-8-oxoadenine) の合成

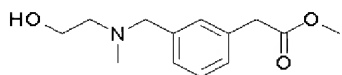
[化72]



[0169] 工程(i)

3-[[N-(2-ヒドロキシエチル)-N-メチル]アミノメチル]フェニル酢酸メチル(Methyl-3-[[N-(2-hydroxyethyl)-N-methyl]aminomethyl]phenylacetate)

[化73]



ブロマイド1.5g (6.17mmol)のアセトニトリル(20ml)溶液にメチルアミノエタノール(1ml)を加えて3時間加熱還流をした。溶媒を濃縮後、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を濃縮し無色油状物として標題化合物0.98gを得た。収率67%

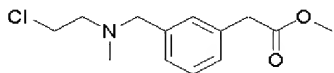
^1H NMR (CDCl_3) δ 7.31–7.20 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.67 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.64 (2H, s), 3.63 (2H, s), 2.67 (2H, t, J = 5.3 Hz), 2.31 (3H, s).

[0170] 工程(ii)

3-[[N-(2-クロロエチル)-N-メチル]アミノメチル]フェニル酢酸メチル (Methyl-3-[[N-(2

-chloroethyl)-N-methyl]aminomethyl]phenylacetate)

[化74]



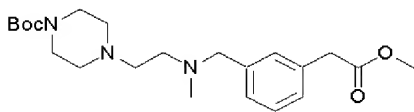
工程(i)で得られた化合物0.90g (3.79mmol)のクロロホルム溶液に塩化チオニル2.26g (18.9mmol)を加えて30分加熱還流した。溶媒を濃縮し無色油状物として標題化合物0.97gを得た。定量的収率

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.33–7.20 (4H, m), 3.75–3.59 (9H, m), 2.83 (2H, brs), 2.35 (3H, brs).

[0171] 工程(iii)

3-([N-[2-(4-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)エチル]-N-メチル]アミノメチル)フェニル酢酸メチル (Methyl-3-([N-[2-(4-butoxycarbonylpiperazin-1-yl)ethyl]-N-methyl]aminomethyl)phenylacetate)

[化75]



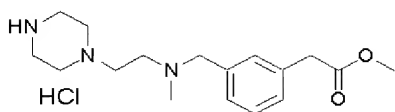
工程(ii)で得られた化合物0.97g (3.79mmol)と炭酸カリウム1.05g (7.59mmol)のアセトニトリル溶液にN-ブトキシカルボニルピペラジンを加え、5時間加熱還流した。反応液をろ過し、ろ液を減圧下濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、無色油状物として標題化合物0.74gを得た。収率48%

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.31–7.18 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.64 (2H, s), 3.62 (2H, brs), 3.43 (4H, t, $J = 4.9$ Hz), 2.59 (4H, brs), 2.41 (2H, t, $J = 4.59$ Hz), 2.11 (3H, s), 1.45 (9H, s).

[0172] 工程(iv)

3-([N-[2-(ピペラジン-1-イル)エチル]-N-メチル]アミノメチル)フェニル酢酸メチル・塩酸塩 (Methyl-3-([N-[2-(piperazin-1-yl)ethyl]-N-methyl]aminomethyl)phenylacetate .hydrochloride)

[化76]



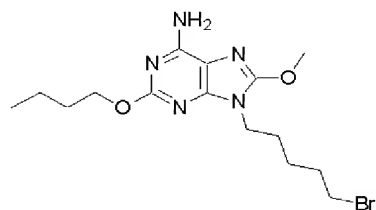
工程(iii)で得られた化合物の4N-塩酸-ジオキサン溶液を室温で3時間攪拌した。溶媒を濃縮し白色固体として標題化合物743mgを得た。収率57%

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.38 (1H, brs), 7.55 (H, d, $J = 7.5$ Hz), 7.50 (1H, s), 7.44 (1H, t, $J = 7.5$ Hz), 7.38 (1H, d, $J = 7.5$ Hz), 4.90 (2H, brs), 4.35 (2H, brs), 3.74 (3H, s), 3.64 (3H, s), 3.33 (2H, brs), 3.26 (4H, brs), 2.98 (4H, brs), 2.69 (3H, s).

[0173] 工程(v)

9-(5-ブロモペンチル)-2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (9-(5-Bromopentyl)-2-butoxy-8-methoxyadenine)

[化77]



2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (2-butoxy-8-methoxyadenine) 2.00g (8.43mmol)のDMF溶液 (30ml) に、炭酸カリウム 1.40g (10.1mmol)、1,5-ジブロモペンタン3.87g (16.9mmol)を加え室温で6時間攪拌した。溶媒を留去後、水80mlを加え、5%メタノール-クロロホルム (100ml)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、淡桃色固体として副題化合物1.69gを得た。収率52%

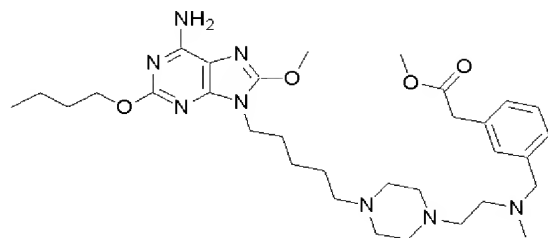
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6.78 (2H, bs), 4.16 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.03 (3H, s), 3.84 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.86-1.78 (2H, m), 1.74-1.60 (4H, m), 1.45-1.35 (2H, m), 1.35-1.28 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0174] 工程(vi)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[5-(4-{2-[N-メチル-N-(3-メトキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノエチル}ピペラジン-1-イル)ペンチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[5-(4-{2-[N-methyl-N-(3-methoxycarbonylmethyl)benzyl]aminomethyl}piperazin-1-yl)p

entyl]adenine)

[化78]



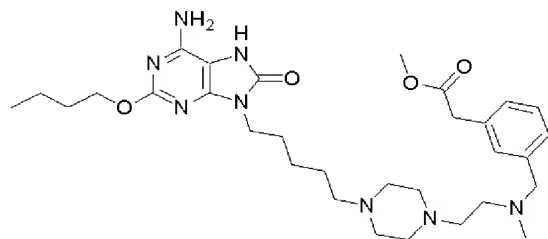
工程(iv)で得られた化合物212mg (0.62mmol)のDMF溶液(10ml)に、N-ジイソプロピルエチルアミン 335mg (2.59mmol)、工程(v)で得られた化合物200mg(0.52mmol)、ジメチルアミノピリジン64mg (0.62mmol)を加え室温で12時間攪拌した。溶媒を留去後、水 80 mlを加え、5%メタノール-クロロホルム(100ml)で抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、無色油状物として副題化合物149 mgを得た。収率 47%

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.32–7.16 (4H, m), 5.17 (2H, s), 4.27 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.10 (3H, s), 3.92 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.69 (3H, s), 3.62 (2H, s), 5.12 (2H, s), 2.55–2.50 (4H, m), 2.33 (2H, brs), 2.24 (3H, s), 1.81–1.73 (12H, m), 1.54–1.46 (4H, m), 1.33–1.28 (2H, m), 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0175] 工程(vii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(4-(2-[N-メチル-N-(3-メトキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノエチル)ピペラジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[5-(4-(2-[N-methyl-N-(3-methoxycarbonylmethyl)benzyl]aminomethyl)piperazin-1-yl)pentyl]-8-oxoadenine)

[化79]



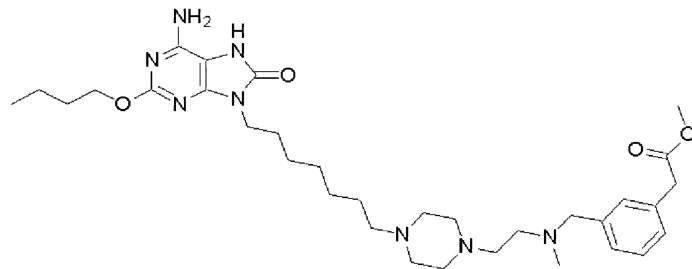
工程(vi)で得られた化合物148mg (0.24mmol)のメタノール溶液(10ml)に濃硫酸(500 μ l)を加え4時間加熱還流した。28%アンモニア水溶液で中和後、溶媒を留去した。残渣に水を加え析出した固体を濾取し、白色固体として標題化合物119 mgを得た。収率82%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.84 (1H, s), 7.33–7.12 (4H, m), 6.40 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.66–3.63 (4H, m), 3.61 (3H, s), 3.45 (2H, s), 2.41–2.18 (14H, m), 2.13 (3H, s), 1.66–1.62 (4H, m), 1.43–1.36 (4H, m), 1.23–1.20 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0176] 実施例21

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[7-(4-{2-[N-メチル-N-(3-メトキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノエチル}ピペラジン-1-イル)ヘプチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[7-(4-{2-[N-methyl-N-(3-methoxycarbonylmethyl)benzyl]aminomethyl}piperazin-1-yl)heptyl]-8-oxoadenine) の合成

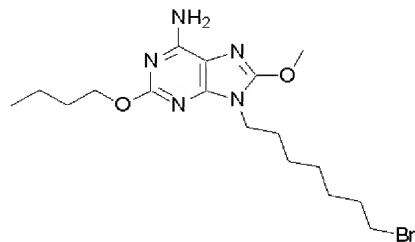
[化80]



[0177] 工程(i)

9-(7-ブロモヘプチル)-2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (9-(5-Bromopentyl)-2-butoxy-8-methoxyadenine)

[化81]



2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (2-butoxy-8-methoxyadenine) 3.00g (8.54mmol)と1

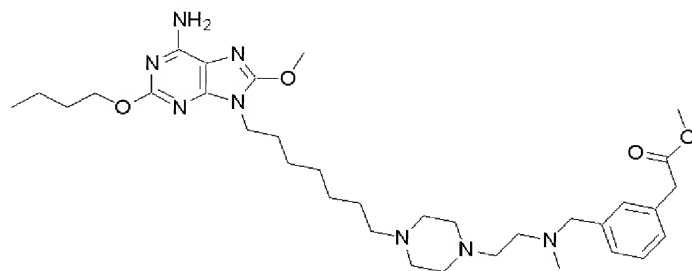
,7-ジブロモヘプタン4.4mg (17.1mmol)を用いて実施例20工程(v)と同様の反応を行い、白色固体として標題化合物1.75gを得た。収率49%。

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.30 (2H, bs), 4.28 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.11 (3H, s), 3.92 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.39 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.85–1.73 (8H, m), 1.52–1.47 (2H, m), 1.45–1.32 (4H, m), 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0178] 工程(ii)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[7-(4-{2-[N-メチル-N-(3-メトキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノエチル}ピペラジン-1-イル)ヘプチル]アデニン (2-Butoxy-8-oxo-9-[7-(4-{2-[N-methyl-N-(3-methoxycarbonylmethyl)benzyl]aminomethyl}piperazin-1-yl)heptyl]adenine)

[化82]



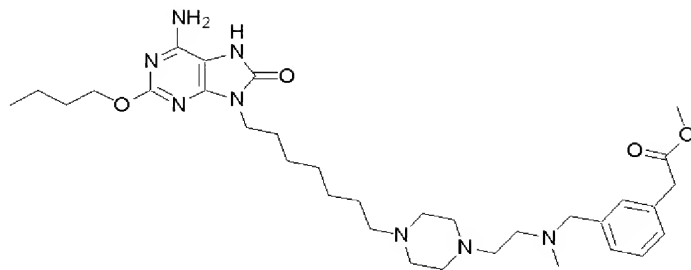
実施例20工程(iv)で得られた化合物266mg (0.78mmol)と工程(i)で得られた化合物200mg(0.52mmol)を用いて、実施例20工程(vi)と同様の反応を行い、無色油状物として標題化合物195mgを得た。収率59%

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.31–7.16 (4H, m), 5.15 (2H, s), 4.27 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.11 (3H, s), 3.90 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.69 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.51 (2H, s), 2.61–2.32 (6H, m), 2.24 (3H, s), 1.78–1.71 (12H, m), 1.52–1.46 (4H, m), 1.30–1.25 (6H, m), 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0179] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[7-(4-{2-[N-メチル-N-(3-メトキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノエチル}ピペラジン-1-イル)ヘプチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[7-(4-{2-[N-methyl-N-(3-methoxycarbonylmethyl)benzyl]aminomethyl}piperazin-1-yl)heptyl]-8-oxoadenine)

[化83]



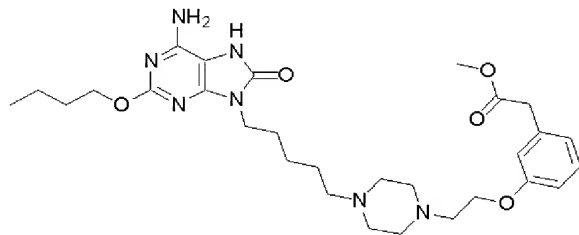
工程(vi)で得られた化合物195mg (0.31mmol)を用いて実施例20工程(vii)と同様の反応を行い、白色固体として標題化合物138mgを得た。収率73%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.84 (1H, s), 7.43–7.22 (4H, m), 6.41 (2H, s), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.69–3.62 (7H, m), 3.36–3.32 (4H, m), 2.92 (8H, bs), 2.42–2.11 (5H, m), 1.66–1.62 (4H, m), 1.42–1.36 (4H, m), 1.28–1.25 (6H, m), 0.94 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0180] 実施例22

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(5-[4-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェニルオキシ)エチル]ピペラジン-1-イル]ペンチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(5-{4-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenyloxy)ethyl]piperazin-1-yl}pentyl)-8-oxoadenine) の合成

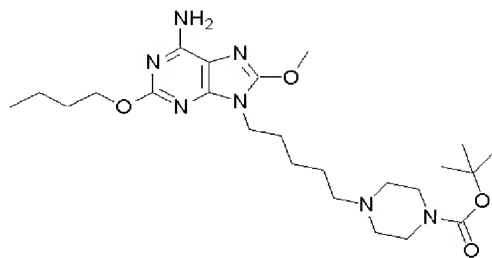
[化84]



[0181] 工程(i)

2-ブトキシ-9-[5-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]ペンチル]-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-[5-[4-(*t*-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl]pentyl]-8-methoxyadenine) の合成

[化85]



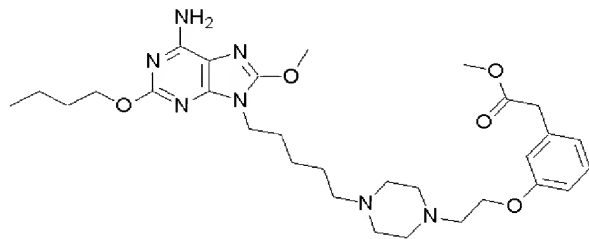
N-Boc-ピペラジン579mg (3.11mmol)と炭酸カリウム716 mg (5.18mmol)のジメチルホルムアミド20ml溶液に実施例20工程(v)で得られた化合物1.0g (2.59mmol)を加え、窒素雰囲気下室温で48時間攪拌した。溶媒を留去し水20mlを加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色油状物として標題化合物1.25gを得た。収率98%

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.14 (2H, bs), 4.27 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.11 (3H, s), 3.92 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.46 (4H, bs), 2.38 (4H, bs), 1.80–1.73 (4H, m), 1.62–1.57 (2H, m), 1.52–1.48 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.33–1.29 (2H, m), 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0182] 工程(ii)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-(5-{4-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェニルオキシ)エチル]ピペラジン-1-イル}ペンチル)アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-(5-{4-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenyloxy)ethyl]piperazin-1-yl}pentyl)adenine)

[化86]



工程(i)で得られた化合物200mg (0.41mmol)のトリフルオロ酢酸2 ml溶液を室温で30分間攪拌した。溶媒を留去し、減圧下2時間乾燥した。炭酸カリウム281mg (2.1mmol)、ジメチルホルムアミド7ml、[3-(2-臭化エトキシ)フェニル]酢酸メチルエステル ([3-(2-bromoethoxy)phenyl]acetic acid methyl ester)167mg (0.611mmol)を加え、窒素雰囲気下60℃で攪拌した。溶媒を留去し水20mlを加え、クロロホルムで抽出した。有機層

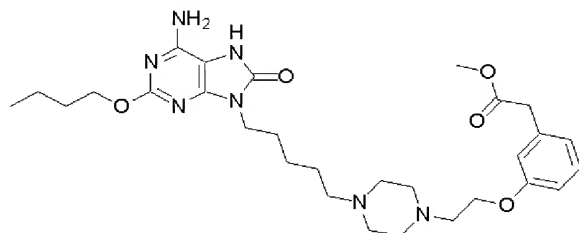
を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色油状物として標題化合物165 mgを得た。収率69%

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.22 (1H, t, $J = 7.9$ Hz), 6.87–6.79 (3H, m), 5.16 (2H, s), 4.27 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.11 (3H, s), 4.10 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.92 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.69 (3H, s), 3.59 (2H, s), 2.82 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.65 (2H, bs), 2.52 (2H, bs), 2.36 (2H, bs), 1.79–1.73 (8H, m), 1.53–1.46 (4H, m), 1.33–1.29 (2H, m), 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0183] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(5-{4-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェニルオキシ)エチル]ピペラジン-1-イル}ペンチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(5-{4-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenyloxy)ethyl]piperazin-1-yl}pentyl)-8-oxoadenine)

[化87]



工程(ii)で得られた化合物164mg (0.28mmol)を用いて実施例20工程(vii)と同様の反応を行い、白色固体として標題化合物140mgを得た。収率90%

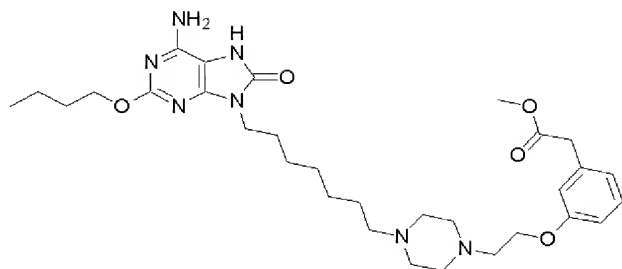
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.76 (1H, bs), 7.14 (1H, t, $J = 7.4$ Hz), 6.76–6.73 (3H, m), 6.32 (2H, s), 4.07 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.94 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.58–3.55 (4H, m), 3.53 (3H, s), 2.57 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.41 (4H, bs), 2.38 (4H, bs), 2.12 (2H, bs), 1.58–1.54 (4H, m), 1.34–1.30 (4H, m), 1.16–1.12 (2H, m), 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0184] 実施例23

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(7-{4-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェニルオキシ)エチル]ピペラジン-1-イル}ヘプチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(7-{4-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenyloxy)ethyl]piperazin-1-yl}heptyl)-8-oxoadenine)

ine)の合成

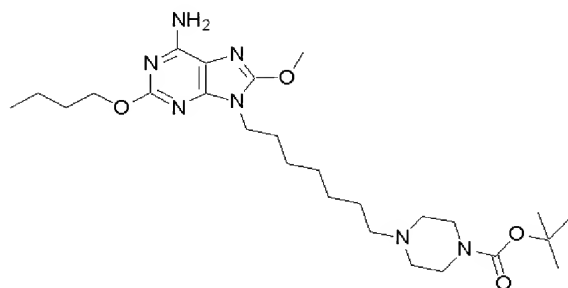
[化88]



[0185] 工程(i)

2-ブトキシ-9-[7-[4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル]ヘプチル]-8-メトキシ
アデニン (2-Butoxy-9-[7-[4-(t-butoxycarbonyl)piperazin-1-yl]heptyl]-8-methoxya
denine)

[化89]



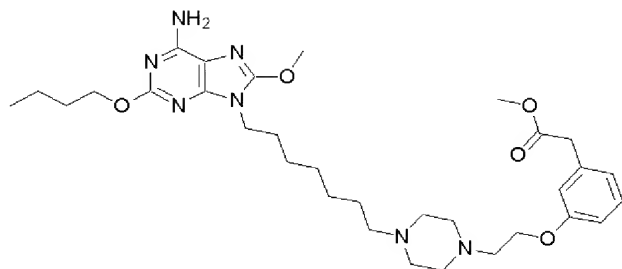
実施例21工程(i)で得られた化合物1.0g (2.41mmol)を用いて、実施例22工程(i)と
同様の反応を行い、無色油状物として標題化合物1.16gを得た。収率92%

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.16 (2H, bs), 4.27 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.11 (3H, s), 3.91 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.45 (2H, bs), 2.39 (2H, bs), 2.33 (2H, bs), 1.78–1.68 (8H, m), 1.52–1.48 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.31–1.27 (6H, m), 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0186] 工程(ii)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-(7-[4-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェニルオキシ)エチ
ル]ピペラジン-1-イル]ヘプチル)アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-(7-[4-[2-(3-met
hoxycarbonylmethylphenyloxy)ethyl]piperazin-1-yl]heptyl)adenine)

[化90]



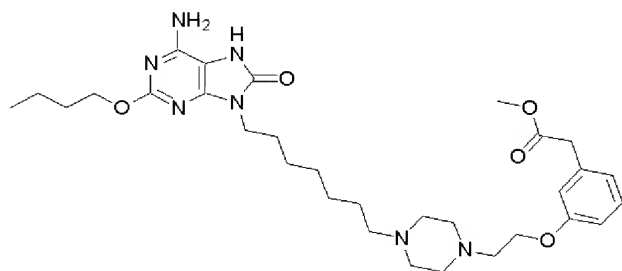
工程(i)で得られた化合物200mg (0.39mmol)を用いて、実施例22工程(ii)と同様の反応を行い、無色油状物として標題化合物123mgを得た。収率52%

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.23 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.87–6.79 (3H, m), 5.16 (2H, s), 4.27 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.11 (3H, s), 4.10 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.91 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.69 (3H, s), 3.64 (2H, s), 2.83 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.72 (2H, bs), 2.57 (4H, bs), 2.38 (2H, bs), 1.78–1.72 (6H, m), 1.54–1.46 (4H, m), 1.35–1.25 (6H, m), 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0187] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(7-{4-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェニルオキシ)エチル]ピペラジン-1-イル}ヘプチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(7-{4-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenyloxy)ethyl]piperazin-1-yl}heptyl)-8-oxoadenine)

[化91]



工程(ii)で得られた化合物123mg (0.20mmol)を用いて実施例20工程(vii)と同様の反応を行い、白色固体として標題化合物112mgを得た。収率93%

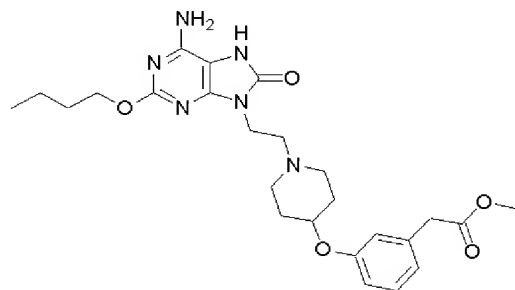
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7.22 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.86–6.79 (3H, m), 6.44 (2H, bs), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.03 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.66 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.64 (2H, s), 3.61 (3H, s), 2.67 (2H, bs), 2.34 (6H, bs), 2.22 (4H, bs), 1.66–1.62 (4H, m), 1.42–

1.36 (4H, m), 1.28–1.24 (6H, m), 0.92 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0188] 実施例24

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-{4-(3-methoxycarbonylmethylphenoxy)piperidin-1-yl}ethyl]-8-oxoadenine) の合成

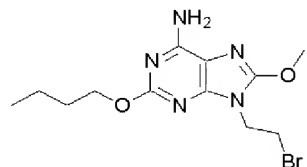
[化92]



[0189] 工程(i)

9-(2-ブロモエチル)-2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (9-(2-Bromoethyl)-2-butoxy-8-methoxyadenine)

[化93]



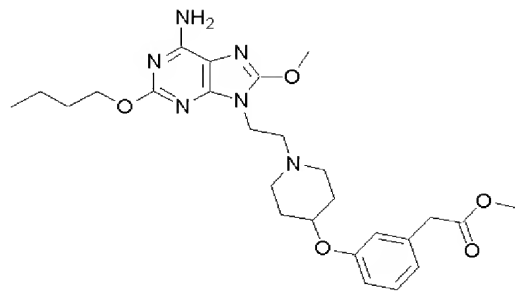
2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-8-methoxyadenine) 500mg (2.11mmol) を用い、実施例20工程(v)と同様の方法で白色固体として副題化合物573 mgを得た。収率79%

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.31 (2H, brs), 4.32 (2H, t, J= 7.0 Hz), 4.27 (2H, t, J= 6.7 Hz), 4.12 (3H, s), 3.66 (2H, t, J= 7.0 Hz), 1.79–1.72 (2H, m), 1.52–1.46 (2H, m), 0.95 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0190] 工程(ii)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[2-{4-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル}エチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[2-{4-(3-methoxycarbonylmethylphenoxy)piperidin-1-yl}ethyl]adenine)

[化94]



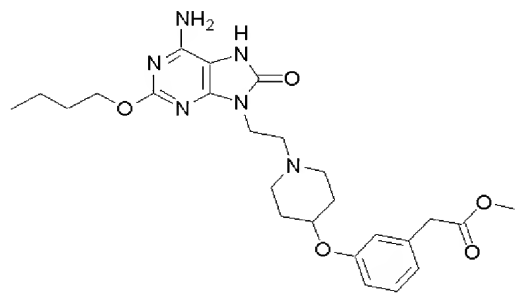
工程(i)で得られた化合物200mg (0.58mmol)を用い、実施例20工程(vi)と同様の方法で無色油状体として副題化合物150mgを得た。収率50%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.19 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz), 6.82 (1H, s), 6.79 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 6.76 (2H, bs), 4.36–4.28 (1H, m), 4.15 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.04 (2H, s), 3.94 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.60 (3H, s), 2.77–2.68 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.31–2.22 (2H, m), 1.90–1.80 (2H, m), 1.67–1.60 (2H, m), 1.56–1.45 (2H, m), 1.43–1.33 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J=7.4$ Hz).

[0191] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-{4-(3-methoxycarbonylmethylphenoxy)piperidin-1-yl}ethyl]-8-oxoadenine)

[化95]



工程(ii)で得られた化合物150mg (0.29mmol)を用い、実施例20工程(vii)と同様の方法で白色固体として副題化合物95mgを得た。収率65%

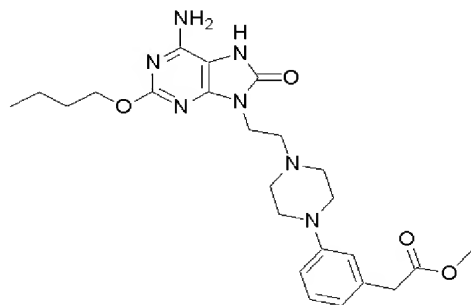
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.83 (1H, bs), 7.19 (1H, dd, $J=7.6, 7.6$ Hz), 6.82 (1H, s), 6.79 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 6.39 (2H, bs), 4.35–4.28 (1H, m), 4.13 (1H, t, $J=6.6$ Hz), 3.78 (1H, t, $J=6.4$ Hz), 3.62 (2H, s), 3.60 (3H, s), 2.78–2.72 (2H, m), 2.59 (2H, t, $J=$

6.4 Hz), 2.31–2.25 (2H, m), 1.89–1.82 (2H, m), 1.67–1.59 (2H, m), 1.55–1.46 (2H, m), 1.42–1.32 (2H, m), 0.89 (3H, t, J= 7.6 Hz).

[0192] 実施例25

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(3-メトキシカルボニルメチルフェニル)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-{4-(3-methoxycarbonylmethylphenyl)piperazin-1-yl}ethyl]-8-oxoadenine) の合成

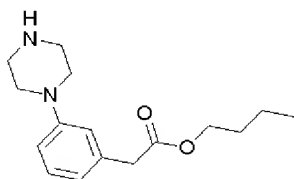
[化96]



[0193] 工程(i)

N-(3-メトキシカルボニルメチルフェニル)ピペラジン (N-(3-Methoxycarbonylmethylphenyl)piperazine)

[化97]



3-メトキシカルボニルメチルアニリン (3-methoxycarbonylmethylaniline) 100mg (0.61 mmol)にブタノール 6mlを加え溶液とした。ビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩(bis(2-chloroethyl)amine hydrochloride) 324mg (1.82mmol)を加え、140℃で22時間加熱攪拌した。溶媒を留去後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。油層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製することにより桃色油状体として副題化合物65mgを得た。収率46%

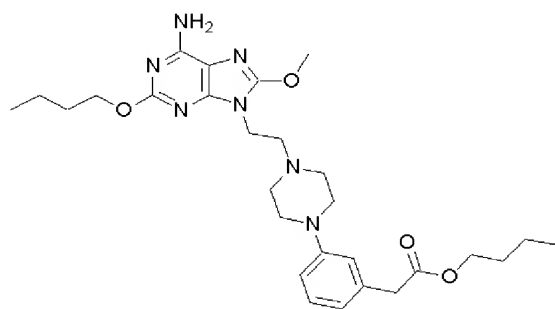
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.43 (1H, bs), 7.18 (1H, dd, J= 7.6 Hz), 6.87 (1H, s), 6.86 (1

H, d, J= 7.6, 7.6 Hz), 6.73 (1H, d, J= 7.6 Hz), 4.02 (2H, t, J= 6.6 Hz), 3.59 (2H, s), 3.30–3.25 (4H, m), 3.15–3.11 (4H, m), 1.57–1.49 (2H, m), 1.33–1.24 (2H, m), 0.86 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0194] 工程(ii)

2-ブトキシ-9-[2-{4-(3-ブトキシカルボニルメチルフェニル)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-[2-{4-(3-butoxycarbonylmethylphenyl)piperazin-1-yl}ethyl]-8-methoxyadenine) の合成

[化98]



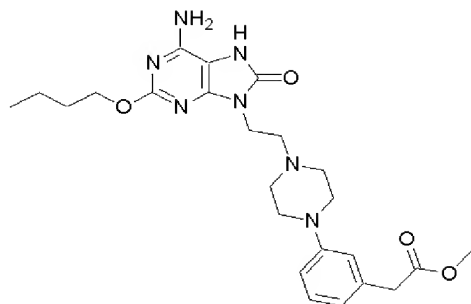
実施例25工程(i)で得られた化合物300mg (0.87mmol)、工程(i)で得られた化合物289mg (1.05mmol)を用い、実施例20工程(vi)と同様の方法で黄色油状体として副題化合物200mgを得た。収率43%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.12 (1H, t, J= 7.6 Hz), 6.79 (1H, s), 6.79 (1H, d, J= 7.6 Hz), 6.78 (2H, bs), 6.64 (1H, d, J= 7.6 Hz), 4.16 (2H, t, J= 6.6 Hz), 4.25 (3H, s), 4.01 (2H, t, J= 6.6 Hz), 3.98 (2H, t, J= 6.3 Hz), 3.55 (2H, s), 3.06–3.00 (4H, m), 2.65 (2H, t, J= 6.3 Hz), 2.59–2.54 (4H, m), 1.69–1.61 (2H, m), 1.56–1.48 (2H, m), 1.44–1.33 (2H, m), 1.33–1.23 (2H, m), 0.92 (3H, t, J= 7.4 Hz), 0.85 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0195] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(3-メトキシカルボニルメチルフェニル)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-{4-(3-methoxycarbonylmethylphenyl)piperazin-1-yl}ethyl]-8-oxoadenine) の合成

[化99]



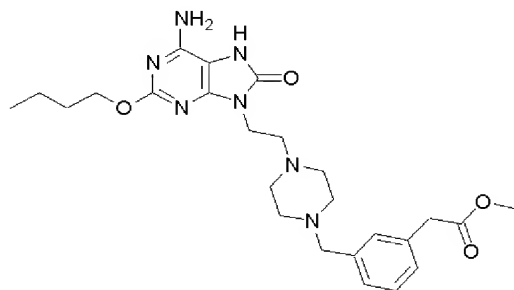
工程(ii)で得られた化合物200mg (0.37mmol)から実施例20工程(vii)と同様の方法で白色固体として副題化合物160mgを得た。収率89%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.85 (1H, bs), 7.12 (1H, dd, $J = 7.6$ Hz), 6.79 (1H, s), 6.78 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.41 (2H, bs), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.82 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.59 (3H, s), 3.57 (2H, s), 3.06–3.01 (4H, m), 2.63 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.59–2.54 (4H, m), 1.68–1.60 (2H, m), 1.44–1.33 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0196] 実施例26

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-[4-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)ピペリジン-1-イル]エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-[4-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)piperazin-1-yl]ethyl]-8-oxoadenine) の合成

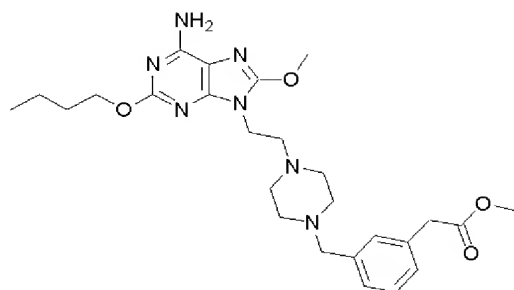
[化100]



[0197] 工程(i)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[2-[4-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)ピペリジン-1-イル]エチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[2-[4-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)piperazin-1-yl]ethyl]adenine)

[化101]



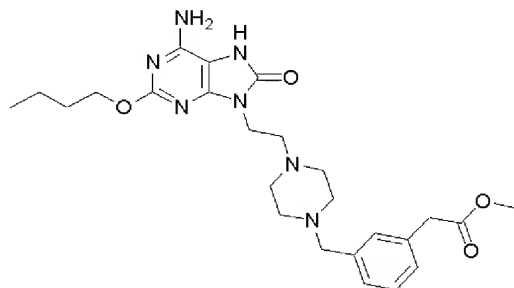
実施例24工程(i)で得られた化合物300 mg (0.87mmol)を用い、実施例20工程(vi)と同様の方法で無色油状体として副題化合物220mgを得た。収率50%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.25 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.16 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.76 (2H, bs), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.02 (3H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.65 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.38 (2H, s), 2.58 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.482.37 (4H, m), 2.33–2.22 (4H, m), 1.67–1.58 (2H, m), 1.42–1.33 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0198] 工程(i)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-[4-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)ピペリジン-1-イル]エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-[4-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)piperazin-1-yl]ethyl]-8-oxoadenine)

[化102]



工程(i)で得られた化合物215mg (0.42mmol)を用い、実施例20工程(vii)と同様の方法で無色油状体として副題化合物140mgを得た。収率67%

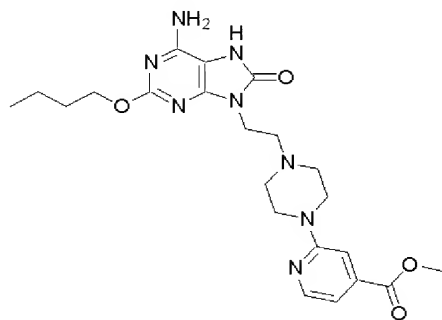
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.84 (1H, bs), 7.25 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 7.16 (1H, s), 7.14 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.12 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.43 (2H, bs), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.02 (3H, s), 3.92 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.65 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.38 (2H, s), 2.58 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.482.37 (4H, m), 2.33–2.22 (4H, m), 1.67–1.58 (2H, m), 1.42

-1.33 (2H, m), 0.90 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0199] 実施例27

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(4-メトキシカルボニルメチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-{4-(4-methoxycarbonylmethylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl}ethyl]-8-oxoadenine) の合成

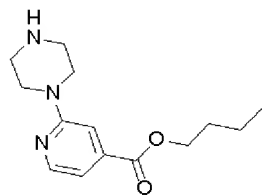
[化103]



[0200] 工程(i)

N-(4-メトキシカルボニルメチルピリジン-2-イル)ピペラジン (N-(4-Methoxycarbonylmethylpyridin-2-yl)piperazine)

[化104]



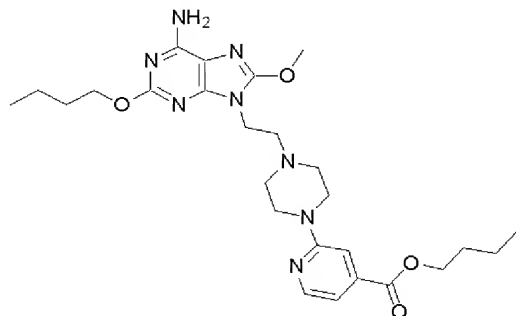
4-ブトキシカルボニル-2-クロロピリジン (4-butoxycarbonyl-2-chloropyridine) 1.87 g (10.9mmol)をn-ブタノールに溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン5.7ml (32.7mmol)、ピペラジン 9.38g (109mmol)を加えた。110℃で5時間加熱した後、溶媒を留去した。水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を水洗、乾燥、濃縮することにより橙色油状体として副題化合物1.70gを得た。収率59%

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.28 (1H, d, J= 5.1 Hz), 7.22 (1H, s), 7.12 (1H, d, J= 5.1 Hz), 3.59-3.54 (4H, m), 3.10-2.97 (4H, m), 1.79-1.71 (2H, m), 1.50-1.42 (2H, m), 0.98 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0201] 工程(ii)

2-ブトキシ-9-[2-{4-(4-ブトキシカルボニルメチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル}エチル]-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-[2-{4-(4-butoxycarbonylmethylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl}ethyl]-8-methoxyadenine)

[化105]



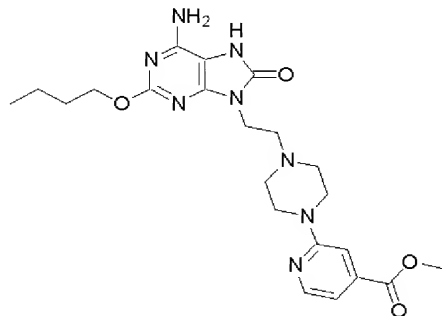
実施例24工程(i)で得られた化合物300mg (0.87mmol)、工程(i)で得られた化合物344mg (1.31mmol)を用い、実施例20工程(vi)と同様の方法で黄色油状体として副題化合物215mgを得た。収率45%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.26 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 6.76 (2H, bs), 4.27 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.16 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.05 (3H, s), 3.99 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 3.47–3.42 (4H, m), 2.66 (2H, t, $J = 6.3$ Hz), 2.56–2.51 (4H, m), 1.72–1.61 (4H, m), 1.45–1.35 (4H, m), 0.92 (6H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0202] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(4-メトキシカルボニルメチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-{4-(4-methoxycarbonylmethylpyridin-2-yl)piperazin-1-yl}ethyl]-8-oxoadenine) の合成

[化106]



工程(ii)で得られた化合物200mg (0.38mmol)を用い、実施例20工程(vii)と同様の方

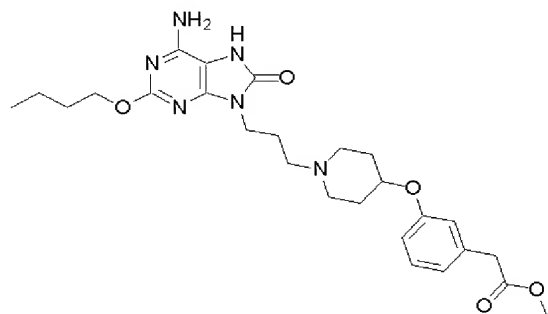
法で白色固体として副題化合物154mgを得た。収率86%

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.84 (1H, bs), 8.26 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 7.18 (1H, s), 7.03 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 6.40 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.86 (3H, s), 3.83 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 3.48–3.42 (4H, m), 2.64 (2H, t, $J=6.4$ Hz), 2.57–2.52 (4H, m), 1.68–1.60 (2H, m), 1.44–1.34 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J=7.4$ Hz).

[0203] 実施例28

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(3-{4-[3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]ピペリジン-1-イル}プロピル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(3-{4-[3-(2-methoxy-2-oxoethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}propyl)-8-oxoadenine) の合成

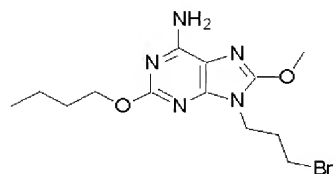
[化107]



[0204] 工程(i)

9-(3-ブロモプロピル)-2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (9-(3-Bromopropyl)-2-butoxy-8-methoxyadenine)

[化108]



2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (2-butoxy-8-methoxyadenine) 2.00g (8.43mmol) を用い、実施例20工程(v)と同様の方法で白色固体として副題化合物0.75 gを得た。収率25%

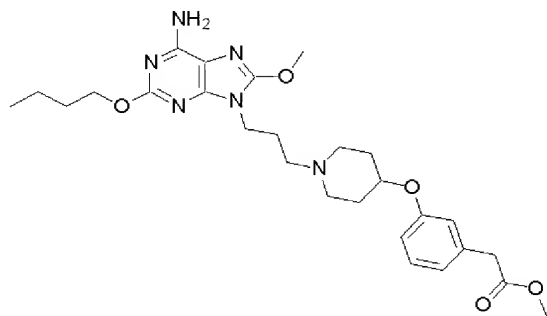
^1H NMR (CDCl_3) δ 5.21 (2H, brs), 4.28 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 4.12 (3H, s), 4.09 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.38 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 2.36–2.32 (2H, m), 1.79–1.73 (2H, m), 1.52–1

.46 (2H, m), 0.96 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0205] 工程(ii)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-(3-{4-[3-(2-メトキシ-2-オキシエチル)フェノキシ]ピペリジン-1-イル}プロピル)アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-(3-{4-[3-(2-methoxy-2-oxoethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}propyl)adenine)

[化109]



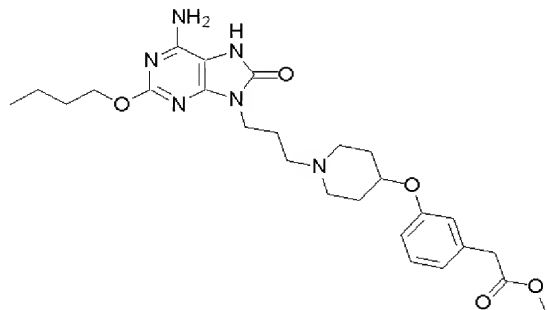
工程(i)で得られた化合物150mg (0.42mmol) を用い、実施例20工程(vi)と同様の方法で白色固体として副題化合物98mgを得た。収率44%

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.21 (1H, t, J= 6.8 Hz), 6.84–6.78 (3H, m), 5.14 (2H, brs), 4.29 (1H, m), 4.27 (2H, t, J= 6.7 Hz), 4.11 (3H, s), 3.99 (2H, t, J= 7.0 Hz), 3.69 (3H, s), 3.58 (2H, s), 2.72–2.64 (2H, m), 2.39 (2H, t, J= 7.4 Hz), 2.28–2.20 (2H, m), 2.05–1.91 (4H, m), 1.80–1.72 (4H, m), 1.51–1.45 (2H, m), 0.96 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0206] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(3-{4-[3-(2-メトキシ-2-オキシエチル)フェノキシ]ピペリジン-1-イル}プロピル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(3-{4-[3-(2-methoxy-2-oxoethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}propyl)-8-oxoadenine)

[化110]



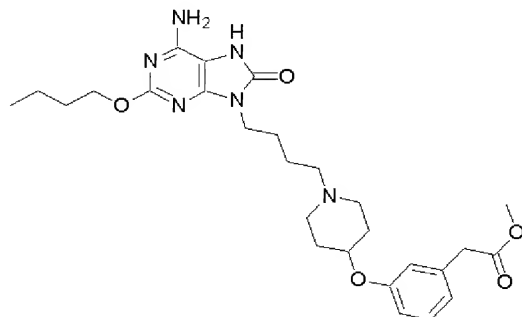
工程(ii)で得られた化合物98mg (0.19mmol)を用い、実施例20工程(vii)と同様の方法で白色固体として標題化合物72mgを得た。収率76%

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.84 (1H, brs), 7.20 (1H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.83–6.78 (3H, m), 6.39 (2H, brs), 4.31 (1H, m), 4.15 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.73 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.63 (2H, s), 3.60 (3H, s), 2.67–2.59 (2H, m), 2.31 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.18–2.10 (2H, m), 1.89–1.77 (4H, m), 1.65–1.48 (4H, m), 1.41–1.34 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0207] 実施例29

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-[4-(3-メトキシカルボニルメチル)ベンジルピペラジン-1-イル]ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-[4-(3-methoxycarbonylmethylphenoxy)piperazin-1-yl]butyl]-8-oxoadenine) の合成

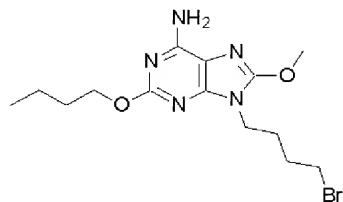
[化111]



[0208] 工程(i)

9-(4-ブロモブチル)-2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (9-(4-Bromobutyl)-2-butoxy-8-methoxyadenine)

[化112]



2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (2-butoxy-8-methoxyadenine) 300mg (1.26mmol)を用い、実施例20工程(v)と同様の方法で白色固体として標題化合物378mgを得た。収率81%

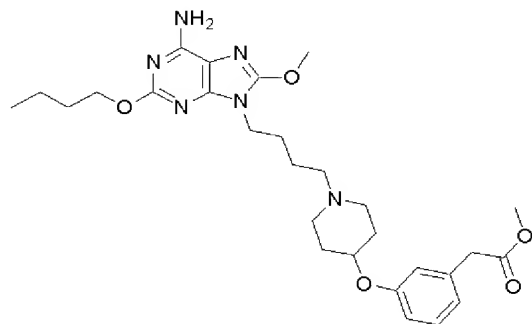
^1H NMR (CDCl_3) δ 5.18 (2H, brs), 4.27 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.12 (3H, s), 3.97 (2H, t

, J= 6.7 Hz), 3.44 (2H, t, J= 6.5 Hz), 1.94–1.85 (4H, m), 1.78–1.75 (2H, m), 1.52–1.47 (2H, m), 0.97 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0209] 工程(ii)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-{4-[4-(3-メトキシカルボニルメチルフエノキシ)ピペリジン-1-イル]ブチル}アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-{4-[4-(3-methoxycarbonylmethylphenoxy)piperidin-1-yl]butyl}adenine)

[化113]



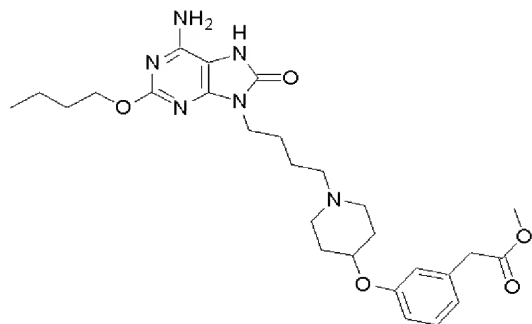
9-(4-ブロモブチル)-2-ブトキシ-8-メトシアデニン (9-(4-bromobutyl)-2-butoxy-8-methoxyadenine) 200mg (0.54mmol)を用い、実施例20工程(vi)と同様の方法で淡黄色油状物として副題化合物150mgを得た。収率52%

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.22 (1H, t, J= 7.8Hz), 6.85–6.79 (3H, m), 5.12 (2H, brs), 4.32–4.26 (3H, m), 4.11 (3H, s), 3.95 (2H, t, J= 7.1 Hz), 3.69 (3H, s), 3.59 (2H, s), 2.70 (2H, m), 2.37 (2H, m), 2.62 (2H, m), 1.97 (2H, m), 1.82–1.73 (6H, m), 1.54–1.44 (4H, m), 0.96 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0210] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-[4-(3-メトキシカルボニルメチルフエノキシ)ピペラジン-1-イル]ブチル}-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-{4-[4-(3-methoxycarbonylmethylphenoxy)piperazin-1-yl]butyl}-8-oxoadenine)

[化114]



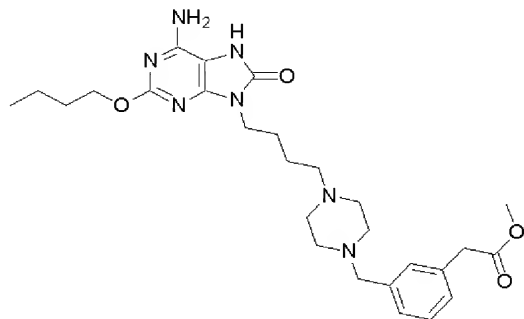
工程(ii)で得られた化合物150mg (0.28mmol)を用い、実施例20工程(vii)と同様の方法で白色固体として標題化合物126mgを得た。収率86%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.84 (1H, brs), 7.20 (1H, t, $J = 7.5\text{Hz}$), 6.83–6.80 (3H, m), 6.40 (2H, brs), 4.32 (1H, m), 4.14 (2H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$), 3.68 (2H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 3.63 (2H, s), 3.60 (3H, s), 2.64 (2H, m), 2.29 (2H, m), 2.15 (2H, m), 1.88 (2H, m), 1.68–1.55 (6H, m), 1.42–1.36 (4H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$).

[0211] 実施例30

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-[4-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-[4-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)piperazine-1-yl]butyl]-8-oxoadenine) の合成

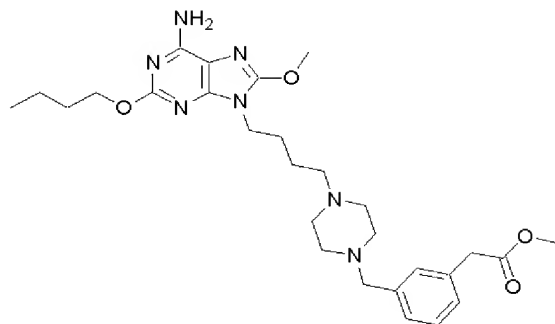
[化115]



[0212] 工程(i)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-[4-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)ピペラジン-1-イル]ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-[4-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)piperazine-1-yl]butyl]adenine)

[化116]



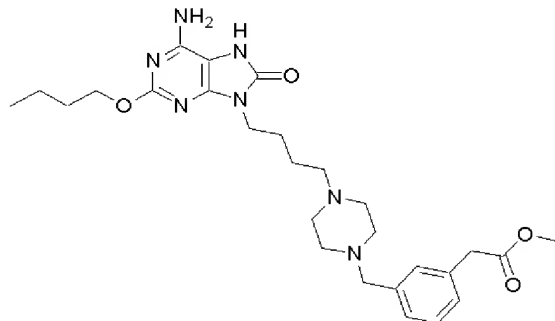
1-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)ピペラジン・塩酸塩 (1-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)piperazine hydrochloride) 306mg (1.08mmol)と9-(4-ブロモブチル)-2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (9-(4-bromobutyl)-2-butoxy-8-methoxyadenine) 200mg (0.54mmol)を用い、実施例20工程(vi)と同様の方法で淡黄色油状物として副題化合物175mgを得た。収率60%

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.29 (4H, m), 5.12 (2H, s), 4.27 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.10 (3H, s), 3.93 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.69 (3H, s), 3.62 (2H, s), 3.48 (2H, s), 2.56–2.39 (8H, m), 2.34 (2H, t, 7.6Hz), 1.79–1.72 (4H, m), 1.51–1.44 (4H, m), 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0213] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-[4-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-[4-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)piperazine-1-yl]butyl]-8-oxoadenine)

[化117]



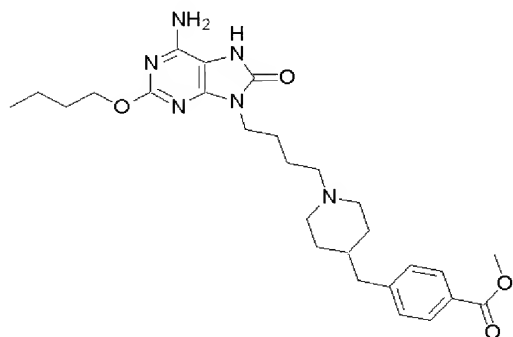
工程(i)で得られた化合物175mg (0.35mmol)を用い、実施例20工程(vii)と同様の方法で白色固体として標題化合物153mgを得た。収率90%

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.84 (1H, s), 7.28 (1H, t, $J = 6.6\text{Hz}$), 7.17–7.12 (3H, m), 6.40 (2H, brs), 4.14 (2H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$), 3.68–3.65 (4H, m), 3.61 (3H, s), 3.41 (2H, s), 2.41–2.20 (10H, m), 1.68–1.60 (4H, m), 1.43–1.34 (4H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$).

[0214] 実施例31

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-[4-(4-メトキシカルボニルベンジルカルボニルベンジル)ピペリジン-1-イル]ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-[4-(4-methoxycarbonylbenzyl)piperidin-1-yl]butyl]-8-oxoadenine) の合成

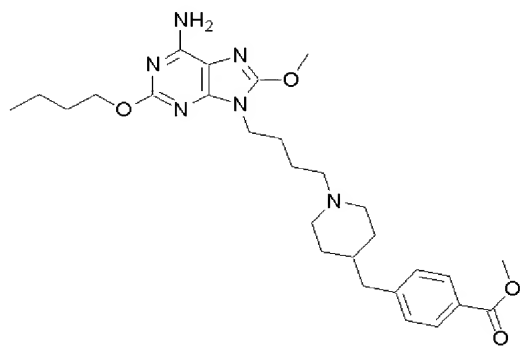
[化118]



[0215] 工程(i)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-[4-[4-(4-メトキシカルボニルベンジルカルボニルベンジル)ピペリジン-1-イル]ブチル]アデニン (2-Butoxy-8-methoxy-9-[4-[4-(4-methoxycarbonylbenzyl)piperidin-1-yl]butyl]adenine)

[化119]



4-(4-メトキシカルボニルベンジル)ピペラジン・塩酸塩 (4-(4-Methoxycarbonylbenzyl)piperidine hydrochloride) 217mg (0.81mmol)と9-(4-ブロモブチル)-2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (9-(4-bromobutyl)-2-butoxy-8-methoxyadenine) 200mg (0.54mmol)

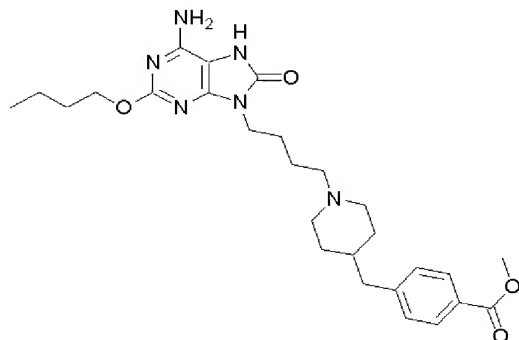
を用い、実施例20工程(vi)と同様の方法で淡黄色油状物として副題化合物257mgを得た。収率91%

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.98 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.22 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 5.13 (2H, brs), 4.26 (2H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$), 4.13 (3H, s), 3.96 (2H, t, $J = 6.8\text{ Hz}$), 3.92 (3H, s), 3.45 (2H, m), 2.95 (2H, m), 2.66 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.10 (2H, m), 1.77–1.70 (7H, m), 1.53–1.44 (2H, m), 0.97 (3H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$).

[0216] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-[4-(4-メトキシカルボニルベンジルカルボニルベンジル)ピペリジン-1-イル]ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-[4-(4-methoxycarbonylbenzyl)piperidin-1-yl]-8-oxoadenine]

[化120]



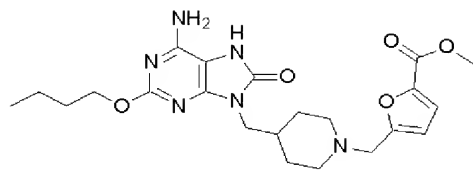
工程(i)で得られた化合物257mg (0.49mmol)を用い、実施例20工程(vii)と同様の方法で白色固体として標題化合物214mgを得た。収率85%

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.83 (1H, s), 7.87 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.30 (2H, d, $J = 8.2\text{Hz}$), 6.41 (2H, brs), 4.14 (2H, t, $J = 6.6\text{ Hz}$), 3.83 (3H, s), 3.65 (2H, t, $J = 6.8\text{ Hz}$), 2.75 (2H, m), 2.55 (2H, d, $J = 6.6\text{Hz}$), 2.22 (2H, m), 1.75 (2H, m), 1.66–1.60 (4H, m), 1.47 (2H, m), 1.41–1.35 (4H, m), 1.49 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$).

[0217] 実施例32

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[1-(5-メトキシカルボニルフラン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イルメチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[1-(5-methoxycarbonylfuran-2-ylmethyl)piperidin-4-ylmethyl]-8-oxoadenine) の合成

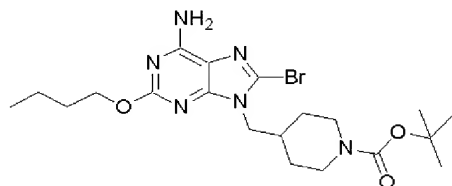
[化121]



[0218] 工程(i)

8-ブロモ-2-ブトキシ-9-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)アデニン (8-Bromo-2-butoxy-9-(1-tert-butoxycarbonylpiperidin-4-ylmethyl)adenine)

[化122]



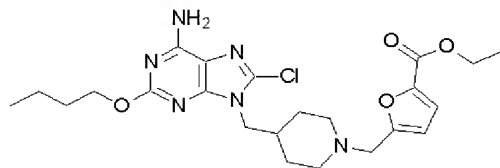
8-ブロモ-2-ブトキシアデニン (8-Bromo-2-butoxyadenine) 0.30g (1.05mmol)をDMF 30mlに溶かし、炭酸カリウム 0.19g (1.40mmol)と実施例1工程(i)で得られた4-(メタンスルホニルオキシメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸-tert-ブチルエステル (4-(methanesulfonyloxymethyl)-piperidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester) 0.92g (3.15mmol)を加え120℃に加熱し5時間攪拌した。溶媒を留去した後、クロロホルムで抽出した。有機層を濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、淡黄色固体として副題化合物0.37 gを得た。収率74%

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.95 (2H, brs), 4.30 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.11 (2H, m), 4.00 (2H, d, $J = 7.4$ Hz), 2.66 (2H, m), 2.12 (1H, m), 1.78 (2H, m), 1.54 (4H, m), 1.46 (9H, s), 1.29 (2H, m), 0.97 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0219] 工程(ii)

2-ブトキシ-8-クロロ-9-[1-(5-エトキシカルボニルフラン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イルメチル]メチルアデニン (2-Butoxy-8-chloro-9-[1-(5-ethoxycarbonylfuran-2-ylmethyl)piperidin-4-ylmethyl]adenine)

[化123]



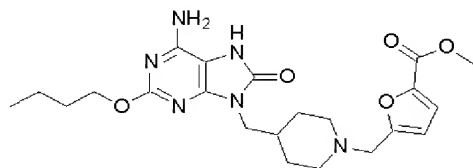
工程(i)で得られた8-ブロモ-2-ブトキシ-9-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-4-イルメチル)アデニン(8-bromo-2-butoxy-9-(1-tert-butoxycarbonylpiperidin-4-ylmethyl)adenine) 0.15g (0.30mmol)に4 N 塩酸-ジオキサン 5mlを加え30分攪拌した。溶媒を留去後、炭酸カリウム 68mg (0.49mmol), 2-エトキシカルボニル-5-ブロモメチルフラン(2-ethoxycarbonyl-5-bromomethylfuran) 0.14g (0.74mmol) をDMF 6mlに加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をクロロホルムで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。その残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフにより精製し、0.11gの無色透明液体として副題化合物を得た。収率67%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.35 (2H, brs), 7.21 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 4.26 (2H, q, $J = 7.1$ Hz), 4.20 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.92 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.53 (2H, s), 2.80 (2H, m), 1.93 (2H, m), 1.83 (1H, m), 1.67 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.39 (2H, m), 1.30 (2H, m), 1.28 (3H, t, $J = 7.1$ Hz), 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0220] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[1-(5-メトキシカルボニルフラン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イルメチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[1-(5-methoxycarbonylfuran-2-ylmethyl)piperidin-4-ylmethyl]-8-oxoadenine)

[化124]



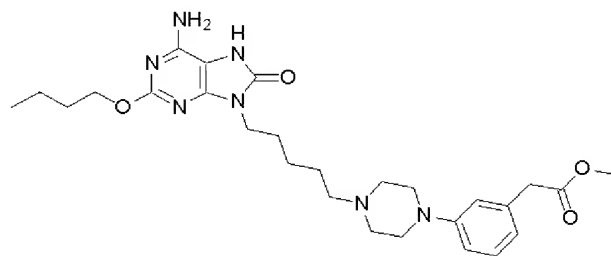
工程(ii)で得られた2-ブトキシ-8-クロロ-9-[1-(5-エトキシカルボニルフラン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イルメチル]メチルアデニン(2-butoxy-8-chloro-9-[1-(5-ethoxycarbonylfuran-2-ylmethyl)piperidin-4-ylmethyl]adenine) 0.11gをメタノール 10mlに懸濁させ、そこに 5M 水酸化ナトリウム水溶液 10mlを加え、加熱還流下7時間攪拌した。濃塩酸で中和後、溶媒を留去し乾固させた。そこにメタノール 20 mlと濃硫酸 0.5 mlを加え加熱還流下4時間攪拌した。0℃に冷却後、飽和重曹水で中和し、析出した固体を濾取し水で洗浄することにより0.72gの白色固体として標題化合物を得た。収率77%

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.86 (1H, s), 7.23 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 3.4$ Hz), 6.41 (2H, brs), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.78 (3H, s), 3.53 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 3.52 (2H, s), 2.77 (2H, m), 1.91 (2H, m), 1.76 (1H, m), 1.63 (2H, m), 1.50 (2H, m), 1.39 (2H, m), 1.23 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0221] 実施例33

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-{4-(3-メトキシカルボニルメチルフェニル)ピペリジン-1-イル}ペンチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[5-{4-(3-methoxycarbonylmethylphenyl)piperidin-1-yl}pentyl]-8-oxoadenine) の合成

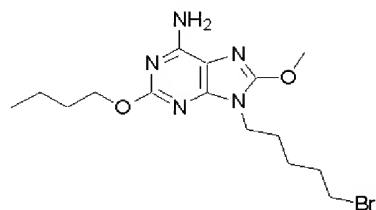
[化125]



[0222] 工程(i)

9-(5-ブロモペンチル)-2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (9-(5-Bromopentyl)-2-butoxy-8-methoxyadenine)

[化126]



2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (2-butoxy-8-methoxyadenine) 2.00g (8.43mmol) の DMF 溶液 (30ml) に、炭酸カリウム 1.40g (10.1mmol)、1,5-ジブロモペンタン 3.87g (16.9mmol) を加え室温で6時間攪拌した。溶媒を留去後、水 80ml を加え、5%メタノール-クロロホルム (100ml) で抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、淡桃色固体として副題化合物 1.69g を得た。収率 52%

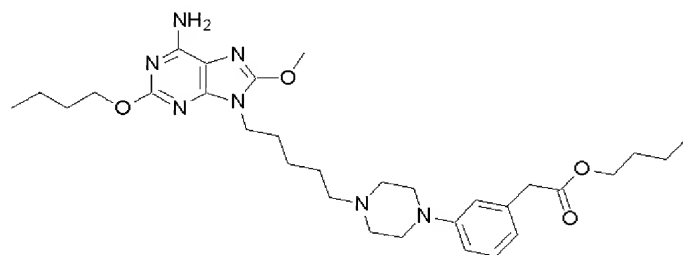
^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 6.78 (2H, bs), 4.16 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.03 (3H, s), 3.84 (2

H, t, J= 6.8 Hz), 1.86–1.78 (2H, m), 1.74–1.60 (4H, m), 1.45–1.35 (2H, m), 1.35–1.28 (2H, m), 0.92 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0223] 工程(ii)

2-ブトキシ-9-[5-{4-(3-ブトキシカルボニルメチルフェニル)ピペリジン-1-イル}ペンチル]-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-[5-{4-(3-butoxycarbonylmethylphenyl)piperazin-1-yl}pentyl]-8-methoxyadenine)

[化127]



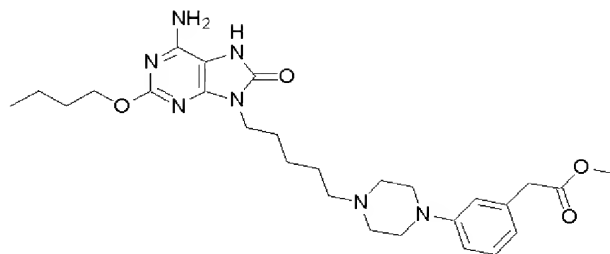
工程(i)で得られた化合物200mg (0.52mmol)、1-[3-(ブトキシカルボニルメチル)フェニル]ピペリジン(1-[3-(butoxycarbonylmethyl)phenyl]piperadine) 215mg (0.78mmol)を用い、実施例20工程(vi)と同様の方法で黄色油状体として副題化合物215mgを得た。収率71%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.13 (1H, t, J= 7.6 Hz), 6.80 (1H, s), 6.79 (1H, d, J= 7.6 Hz), 6.78 (2H, bs), 6.65 (1H, d, J= 7.6 Hz), 4.16 (1H, d, J= 6.6 Hz), 4.05 (3H, s), 4.01 (2H, t, J= 6.6 Hz), 3.85 (2H, t, J= 6.8 Hz), 3.57 (2H, s), 3.09–3.02 (4H, m), 2.46–2.40 (4H, m), 2.28–2.20 (2H, t, J= 7.2 Hz), 1.76–1.67 (2H, m), 1.67–1.60 (2H, m), 1.56–1.49 (2H, m), 1.50–1.41 (2H, m), 1.42–1.33 (2H, m), 1.33–1.22 (2H, m), 1.25–1.19 (2H, m), 0.91 (3H, t, J= 7.4 Hz), 0.85 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0224] 工程(ii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-{4-(3-メトキシカルボニルメチルフェニル)ピペリジン-1-イル}ペンチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[5-{4-(3-methoxycarbonylmethylphenyl)piperazin-1-yl}pentyl]-8-oxoadenine)

[化128]

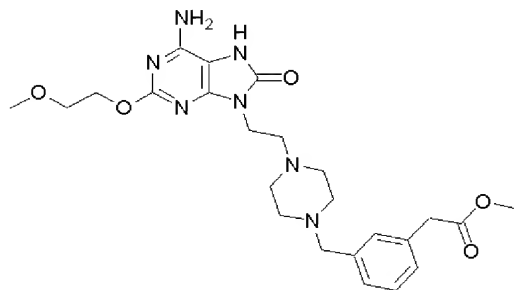


工程(i)で得られた化合物210mg (0.36mmol)を用い、実施例20工程(vii)と同様の方法で黄色油状体として副題化合物180mgを得た。収率95%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.85 (1H, bs), 7.13 (1H, dd, $J = 7.6$ Hz), 6.81 (1H, s), 6.79 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.65 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.41 (2H, bs), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.66 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.60 (3H, s), 3.58 (2H, s), 3.09–3.04 (4H, m), 2.47–2.41 (4H, m), 2.26 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.71–1.59 (4H, m), 1.52–1.42 (2H, m), 1.42–1.32 (2H, m), 1.30–1.20 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0225] 実施例34

7,8-ジヒドロ-2-(2-メトキシエトキシ)-9-[2-{4-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン (7,8-Dihydro-2-(2-methoxyethoxy)-9-[2-{4-(3-methoxycarbonylmethylbenzyl)piperazin-1-yl}ethyl]-8-oxoadenine) の合成 [化129]

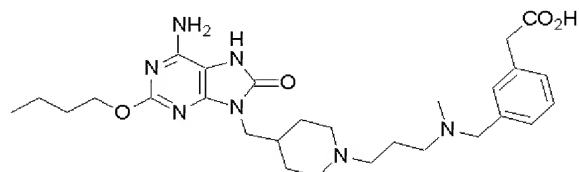


実施例26と同様の方法で、白色固体として表記化合物を得た。

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.84 (1H, brs), 7.25 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 7.16 (1H, s), 7.14 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.12 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.43 (2H, brs), 4.24 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.76 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.65 (2H, s), 3.60 (3H, s), 3.59–3.57 (2H, m), 3.39 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.59–2.54 (2H, m), 2.49–2.37 (4H, m), 2.33–2.22 (4H, m).

[0226] 実施例35

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[[2-(3-{N-[(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニル-1-イル)メチル]-N-メチルアミノ}-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-メチル]-8-オキソアデニン
(2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[[2-(3-{N-[(3-hydroxycarbonylmethylphenyl-1-yl)methyl]-N-methylamino}propyl)piperidin-4-yl]methyl]-8-oxoadenine) の合成
[化130]

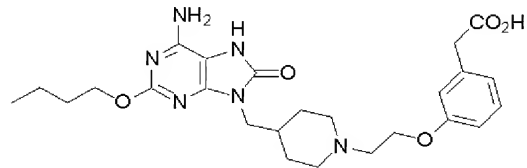


実施例1で得られた化合物53.6mg (0.0097mmol)に2N 水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加え1.5時間加熱還流した。1N 塩酸で中和した後、析出してきた固体を濾取した。白色固体として標題化合物32 mgを得た。収率61%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.96 (1H, bs), 7.21–7.04 (4H, m), 6.90 (2H, brs), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.53 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.50–3.30 (2H, m), 3.37 (3H, s), 2.79–2.75 (2H, m), 2.29 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 2.22 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 2.07 (3H, s), 1.76–1.34 (10H, m), 1.20–1.04 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

[0227] 実施例36

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-{2-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}ピペリジン-4-イルメチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(1-{2-[3-(hydroxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}piperidin-4-ylmethyl)-8-oxoadenine) の合成
[化131]



実施例6で得られた化合物76.7mg (0.150mmol)に2N 水酸化ナトリウム水溶液(5 ml)を加え2時間加熱還流した。1N 塩酸で中和した後、析出してきた固体を濾取した。白色固体として標題化合物57.4mgを得た。収率77%

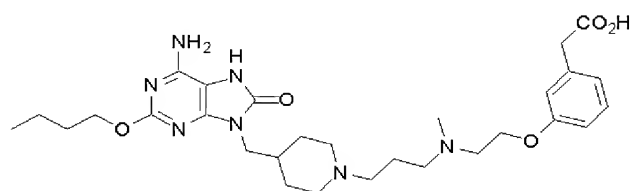
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.96 (1H, bs), 7.22 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 6.85–6.82 (3H, m), 6.

47 (2H, bs), 4.18–4.04 (2H, m), 4.14 (2H, t, J= 6.6 Hz), 3.57 (2H, d, J= 6.8 Hz), 3.53 (2H, s), 3.40–3.22 (7H, m), 1.96–1.80 (1H, m), 1.68–1.54 (4H, m), 1.40–1.24 (4H, m), 0.92 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0228] 実施例37

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[1-[3-(N-[2-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル)-N-メチルアミノ]プロピル]ピペリジン-4-イルメチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[1-[3-(N-[2-[3-(hydroxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl)-N-methylamino]propyl]piperidin-4-ylmethyl]-8-oxoadenine) の合成

[化132]



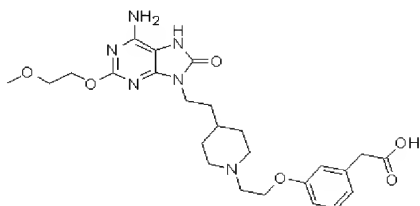
実施例7で得られた化合物31.4mg (0.0538mmol)に2N 水酸化ナトリウム水溶液(4ml)を加え1時間加熱還流した。1N 塩酸で中和した後、溶媒を留去した。水を少量加えた後、懸濁液を遠心分離にかけ固体を得た。白色固体として標題化合物34.4mgを得た。収率100%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.35 (1H, brs), 7.15–7.07 (1H, m), 6.92–6.60 (5H, m), 4.13 (2H, t, J= 6.5 Hz), 3.97 (2H, t, J= 5.7 Hz), 3.53 (2H, d, J= 6.6 Hz), 3.52–3.21 (5H, m), 2.80–2.76 (2H, m), 2.66 (2H, t, J= 5.7 Hz), 2.36 (2H, t, J= 7.2 Hz), 2.28–2.13 (1H, m), 2.20 (3H, s), 1.86–1.34 (9H, m), 1.23–1.08 (2H, m), 0.91 (3H, t, J= 7.3 Hz).

[0229] 実施例38

9-(1-[2-[3-(カルボキシメチル)フェノキシ]エチル]ピペリジン-7,8-ジヒドロ-4-イルエチル)-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン (9-(1-[2-[3-(Carboxymethyl)phenoxy]ethyl]piperidin-4-ylethyl)-7,8-dihydro-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine) の合成

[化133]



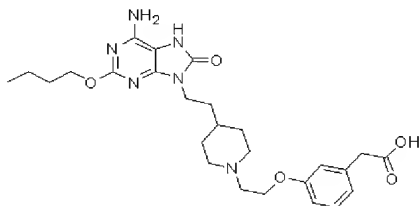
実施例8で得られた化合物88mg (0.17mmol)を用い、実施例35と同様にして白色固体として標題化合物66mgを得た。収率77%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.79 (1H, brs), 7.09 (1H, dd, $J = 7.9$ Hz, 7.4 Hz), 7.00 (2H, brs), 6.84 (1H, s), 6.75 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 6.66 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 4.24 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.98 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 3.68 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 3.59 (2H, t, $J = 4.6$ Hz), 3.27 (3H, s), 3.21 (2H, s), 2.87–2.83 (2H, m), 2.62 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 1.96–1.88 (2H, m), 1.70–1.65 (2H, m), 1.56–1.53 (2H, m), 1.14–1.09 (3H, m).

[0230] 実施例39

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-{2-[3-(カルボキシメチル)フェノキシ]エチル}ピペリジン-4-イルエチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(1-{2-[3-(carboxymethyl)phenoxy]ethyl}piperidin-4-ylethyl)-8-oxoadenine) の合成

[化134]



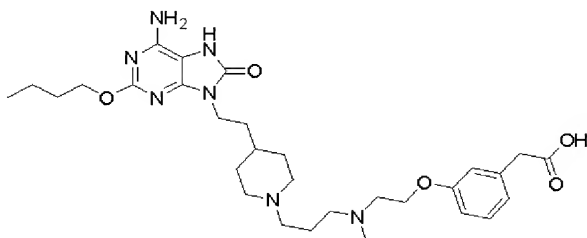
実施例11で得られた化合物0.17g (0.31mmol)を用い、実施例35と同様にして白色固体として標題化合物0.15gを得た。収率86%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.05 (1H, s), 7.20 (1H, dd, $J = 7.9$ Hz, 7.7 Hz), 6.82–6.79 (3H, m), 6.50 (2H, brs), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.04 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.69 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.51 (2H, s), 2.94–2.90 (2H, m), 2.70–2.66 (2H, m), 2.10–1.98 (2H, m), 1.75–1.55 (6H, m), 1.42–1.32 (2H, m), 1.18–1.13 (3H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0231] 実施例40

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{1-[3-([N-メチル-N-{2-[3-(カルボキシメチル)フェノキシ]エチル}]アミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルエチル}-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-{1-[3-([N-methyl-N-{2-[3-(carboxymethyl)phenoxy]ethyl}]amino)propyl]piperidin-4-ylethyl}-8-oxoadenine)の合成

[化135]



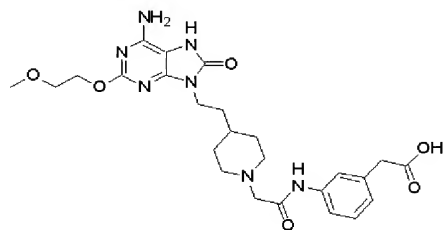
実施例12で得られた化合物83 mg (0.14mmol)を用い、実施例35と同様にして白色固体として標題化合物43mgを得た。収率53%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.17 (1H, brs), 7.21 (1H, dd, $J = 8.0$ Hz, 7.6 Hz), 6.85–6.79 (3H, m), 6.57 (2H, brs), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.06 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 3.70 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.51 (2H, s), 3.27–3.23 (2H, m), 2.85–2.80 (2H, m), 2.78 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 2.60–2.50 (4H, m), 2.30 (3H, s), 1.90–1.86 (2H, m), 1.79–1.73 (2H, m), 1.66–1.57 (4H, m), 1.42–1.33 (5H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0232] 実施例41

7,8-ジヒドロ-9-(1-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェニル]アミノカルボニルメチル)ピペリジン-4-イルエチル)-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン (7,8-Dihydro-(9-(1-[3-(hydroxycarbonylmethyl)phenyl]aminocarbonylmethyl)piperidin-4-ylethyl)-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine)の合成

[化136]



実施例13で得られた化合物61mg (0.11mmol)を用い、実施例35と同様にして白色

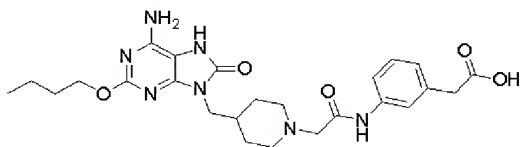
固体として標題化合物25mgを得た。収率43%

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.42 (1H, brs), 9.90 (1H, brs), 9.65 (1H, s), 7.54–7.52 (2H, m), 7.23 (1H, dd, $J = 8.6$ Hz, 7.6 Hz), 6.94 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.45 (2H, brs), 4.26 (2H, t, $J = 4.7$ Hz), 3.71 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.61–3.57 (2H, m), 3.52 (2H, s), 3.28 (3H, s), 3.08 (2H, brs), 2.86–2.82 (2H, m), 2.12–2.06 (2H, m), 1.75–1.70 (2H, m), 1.63–1.57 (2H, m), 1.30–1.10 (3H, m).

[0233] 実施例42

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-[[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェニル]アミノカルボニルメチル]ピペリジン-4-イルメチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(1-[[3-(hydroxycarbonylmethyl)phenyl]aminocarbonylmethyl]piperidin-4-ylethyl)-8-oxoadenine) の合成

[化137]



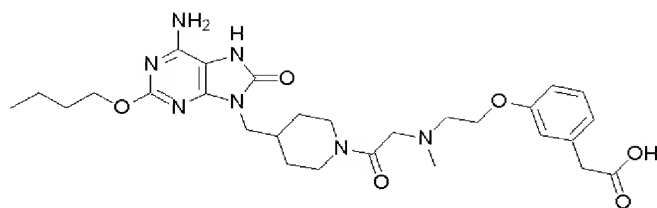
実施例14で得られた化合物26mg (0.050mmol)を用い、実施例35と同様にして白色固体として標題化合物19mgを得た。収率73%

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 10.33 (1H, brs), 9.61 (1H, s), 7.52 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.49 (1H, s), 7.21 (1H, dd, $J = 8.3$ Hz, 7.6 Hz), 6.93 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.56 (2H, brs), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.57 (2H, d, $J = 7.1$ Hz), 3.46 (2H, s), 3.05 (2H, s), 2.85–2.80 (2H, m), 2.10–2.04 (2H, m), 1.85–1.74 (1H, m), 1.66–1.58 (2H, m), 1.54–1.50 (2H, m), 1.41–1.33 (4H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0234] 実施例43

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{1-[(N-{2-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチル)アミノメチルカルボニル]ピペリジン-4-イルメチル}-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-{1-[(N-{2-[3-(hydroxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}-N-methyl)aminomethylacarbonyl]piperidin-4-ylmethyl}-8-oxoadenine) の合成

[化138]



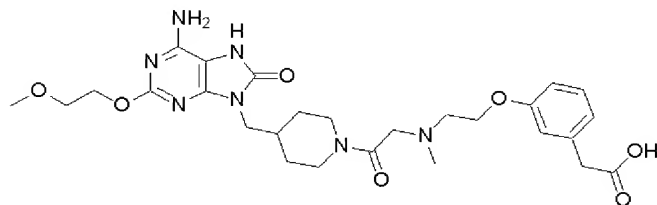
実施例15で得られた化合物100mg (0.17mmol)に1N 水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加え1.5時間加熱還流した。濃塩酸で中和後、析出した固体を濾取し、白色固体として標題化合物80mgを得た。収率82%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.06 (1H, brs), 9.68 (1H, brs), 7.24 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.87–6.83 (3H, m), 6.51 (2H, brs), 4.25–4.21 (3H, m), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.78–3.65 (1H, m), 3.56 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.54 (2H, s), 2.96 (1H, t, $J = 12.9$ Hz), 2.78–2.65 (2H, m), 2.62–2.55 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.10–2.02 (1H, m), 1.67–1.56 (4H, m), 1.43–1.33 (2H, m), 1.25–1.12 (1H, m), 1.12–0.97 (1H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0235] 実施例44

7,8-ジヒドロ-9-[1-[(N-[2-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]-N-メチル)アミノメチルカルボニル]ピペリジン-4-イルメチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン (7,8-Dihydro-9-[1-[(N-[2-[3-(hydroxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl)-N-methyl)aminomethylacarbonyl]piperidin-4-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxo adenine) の合成

[化139]



実施例35と同様の方法で、白色固体として標題化合物を得た。収率61%

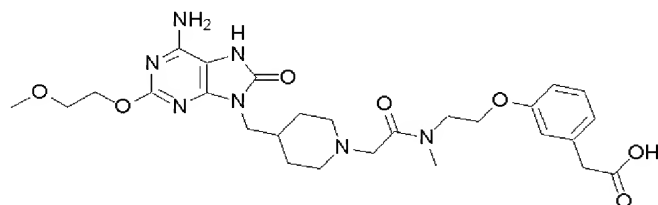
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.94 (1H, brs), 9.66 (1H, brs), 7.29–7.23 (1H, m), 6.90–6.83 (3H, m), 6.43 (2H, brs), 4.48–4.41 (2H, m), 4.41–4.28 (4H, m), 4.28–4.22 (2H, m), 3.61–3.52 (3H, m), 3.29 (3H, s), 3.06–2.95 (1H, m), 2.95–2.87 (3H, m), 2.69–2.52

(2H, m), 2.50 (3H, s), 2.13–2.04 (1H, m), 1.65–1.59 (2H, m), 1.26–1.16 (1H, m), 1.11–1.00 (1H, m).

[0236] 実施例45

7,8-ジヒドロ-9-[1-(N-{2-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチル-アミノメチルカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン (7,8-Dihydro-9-[1-[(N-{2-[3-(hydroxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}-N-methyl)aminocarbonylmethyl]piperidin-4-ylmethyl]-2-(2-methoxyethoxy)-8-oxoadenine) の合成

[化140]

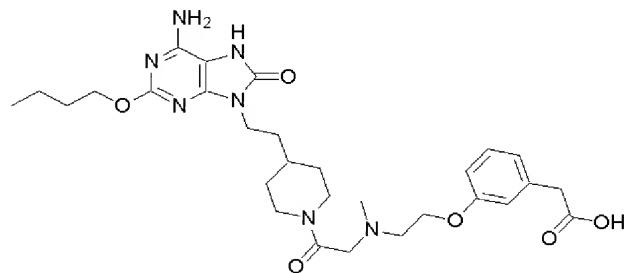


実施例35と同様の方法で、白色固体として標題化合物を得た。収率40%

[0237] 実施例46

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(2-{1-[(N-{2-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチル)アミノカルボニルメチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(2-{1-[(N-{2-[3-(hydroxycarbonylmethyl)phenoxy]ethyl}-N-methyl)aminocarbonylmethyl]piperidin-4-yl}ethyl)-8-oxoadenine) の合成

[化141]



実施例35と同様の方法で、白黄色液体として表記化合物を得た。

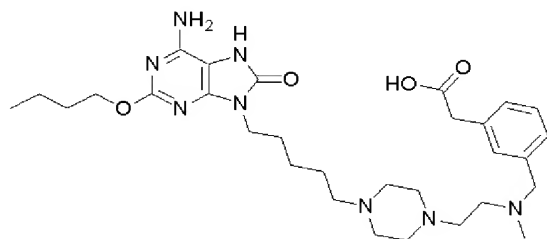
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.27 (1H, brs), 9.86 (1H, brs), 7.20 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 6.82–6.79 (3H, m), 6.41 (2H, brs), 4.30 (1H, d, $J = 12.4$ Hz), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz),

4.09–4.03 (2H, m), 3.96 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.69 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.51 (2H, s), 3.40–3.25 (2H, m), 2.90–2.82 (3H, m), 2.49–2.41 (1H, m), 2.28 (3H, m), 1.78–1.71 (2H, m), 1.67–1.59 (2H, m), 1.58–1.53 (2H, m), 1.45–1.33 (3H, m), 1.13–1.03 (1H, m), 0.96–0.94 (1H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0238] 実施例47

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(4-{2-[N-メチル-N-(3-ヒドロキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノエチル}ピペラジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[5-(4-{2-[N-methyl-N-(3-hydroxycarbonylmethyl)benzyl]aminomethyl}piperazin-1-yl)pentyl]-8-oxoadenine) の合成

[化142]



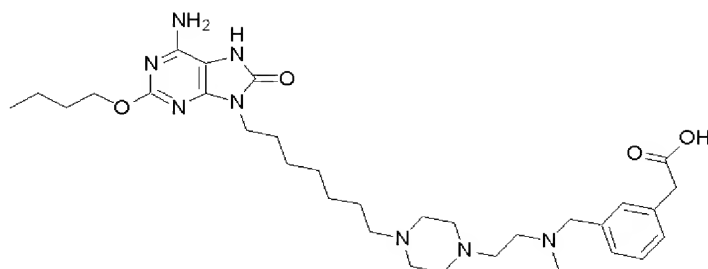
実施例20で得られた化合物55 mg (0.13 mmol)に1N 水酸化ナトリウム水溶液(4ml)を加え1.5時間加熱還流した。濃塩酸で中和後、溶媒を留去した。残渣に水を加え析出した固体を濾取し、白色固体として標題化合物30mgを得た。収率55%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.32 (1H, bs), 7.24–7.06 (4H, m), 6.86 (2H, bs), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.66 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.43 (4H, s), 2.34–2.13 (17H, m), 1.68–1.62 (4H, m), 1.40–1.36 (4H, m), 1.22–1.18 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0239] 実施例48

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[7-(4-{2-[N-メチル-N-(3-ヒドロキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノエチル}ピペラジン-1-イル)ヘプチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[7-(4-{2-[N-methyl-N-(3-hydroxycarbonylmethyl)benzyl]aminomethyl}piperazin-1-yl)heptyl]-8-oxoadenine) の合成

[化143]



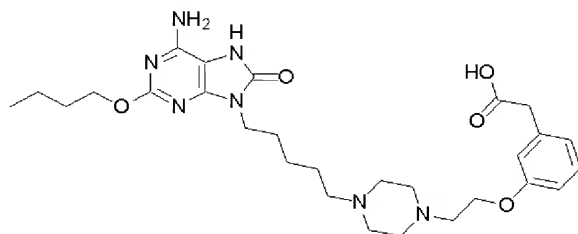
実施例21工程(iii)で得られた化合物72mg (0.12mmol)を用いて、実施例35と同様の反応を行い、白色固体として標題化合物26 mgを得た。収率37%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.83 (1H, bs), 7.14–7.03 (4H, m), 6.69 (2H, bs), 4.07 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.58 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.37 (4H, s), 2.34–2.23 (12H, m), 2.15–2.09 (5H, m), 1.59–1.55 (4H, m), 1.33–1.14 (10H, m), 0.85 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0240] 実施例49

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(5-{4-[2-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニルオキシ)エチル]ピペラジン-1-イル}ペンチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(5-{4-[2-(3-hydroxycarbonylmethylphenyloxy)ethyl]piperazin-1-yl}pentyl)-8-oxoadenine) の合成

[化144]



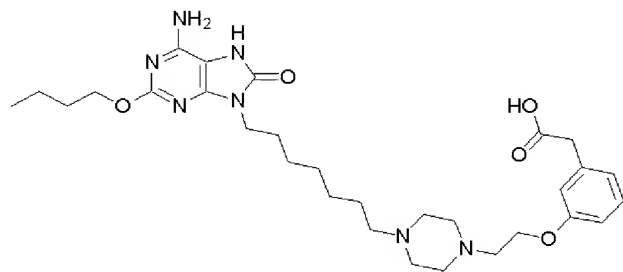
実施例22で得られた化合物50 mg (0.09mmol)を用いて、実施例35と同様の反応を行い、白色固体として標題化合物35mgを得た。収率72%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.09 (1H, bs), 7.12 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.07 (2H, bs), 6.97 (1H, s), 6.75 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.69 (1H, d, J = 7.8 Hz), 4.13 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.05 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.67 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.17 (2H, s), 2.65 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.39 (4H, bs), 2.20 (4H, bs), 2.17 (2H, t, J = 6.5 Hz), 1.70–1.61 (4H, m), 1.41–1.36 (4H, m), 1.21–1.18 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0241] 実施例50

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(7-{4-[2-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニルオキシ)エチル]ピペラジン-1-イル}ヘプチル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(7-{4-[2-(3-hydroxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]piperazin-1-yl}heptyl)-8-oxoadenine) の合成

[化145]



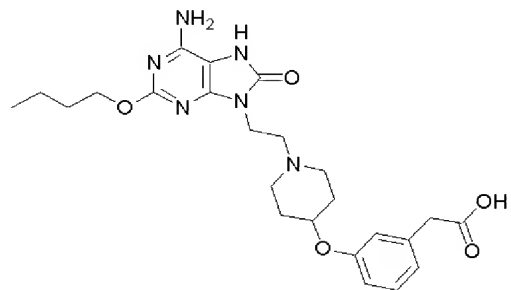
実施例23で得られた化合物50mg (0.08mmol)を用いて、実施例35と同様の反応を行い、白色固体として標題化合物38mgを得た。収率78%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.66 (1H, bs), 7.13 (1H, t, $J = 7.8$ Hz), 7.07 (2H, bs), 6.87 (1H, s), 6.77 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.71 (1H, d, $J = 7.8$ Hz), 4.13 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.03 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.64 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.17 (2H, s), 2.70 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 2.47 (4H, bs), 2.28 (4H, bs), 2.16 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.65–1.63 (4H, m), 1.40–1.22 (10H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0242] 実施例51

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-{4-(3-hydroxycarbonylmethylphenoxy)piperidin-1-yl}ethyl]-8-oxoadenine) の合成

[化146]



実施例24で得られた化合物30mg (0.06mmol)を用い、実施例35と同様の方法で白

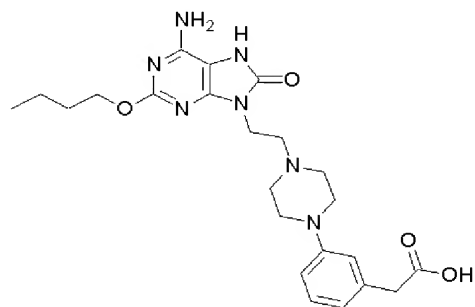
色固体として副題化合物15mgを得た。収率51%

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.30 (1H, bs), 9.84 (1H, bs), 7.19 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.82 (1H, s), 6.79 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.41 (2H, bs), 4.35–4.26 (1H, m), 4.13 (1H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.78 (1H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.51 (2H, s), 2.78–2.72 (2H, m), 2.59 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.31–2.25 (2H, m), 1.89–1.82 (2H, m), 1.67–1.59 (2H, m), 1.55–1.46 (2H, m), 1.42–1.32 (2H, m), 0.90 (3H, t, $J = 7.6$ Hz).

[0243] 実施例52

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニル)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-{4-(3-hydroxycarbonylmethylphenyl)piperazin-1-yl}ethyl]-8-oxoadenine) の合成

[化147]



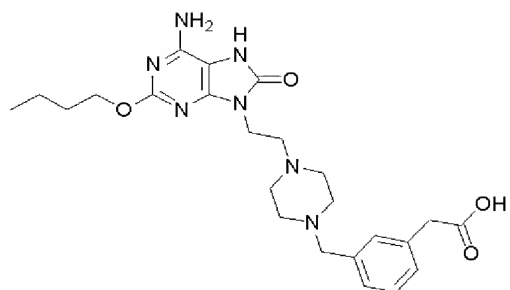
実施例25で得られた化合物80mg (0.17mmol)を用い、実施例35と同様の方法で白色固体として副題化合物50mgを得た。収率64%

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 12.42 (1H, bs), 10.40 (1H, bs), 7.09 (1H, dd, $J = 7.6, 7.6$ Hz), 6.79 (1H, s), 6.74 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.65 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.57 (2H, bs), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.82 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.39 (2H, s), 3.06–3.00 (4H, m), 2.62 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.58–2.55 (4H, m), 1.68–1.60 (2H, m), 1.44–1.33 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0244] 実施例53

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルベンジル)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-{4-(3-hydroxycarbonylmethylbenzyl)piperazin-1-yl}ethyl]-8-oxoadenine) の合成

[化148]



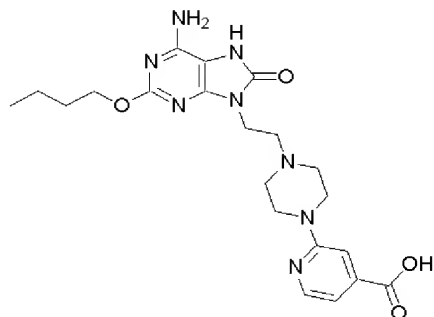
実施例26で得られた化合物30mg (0.06mmol)を用い、実施例35と同様の方法で無色油状体として副題化合物26mgを得た。収率89%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.22 (1H, bs), 7.14 (1H, s), 7.13 (1H, dd, $J = 7.6$ Hz, 7.6 Hz), 7.07 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.00 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.90 (2H, bs), 4.10 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.73 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.34 (2H, s), 3.24 (2H, s), 2.52 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.47–2.33 (4H, m), 2.33–2.23 (4H, m), 1.65–1.56 (2H, m), 1.41–1.31 (2H, m), 0.89 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0245] 実施例54

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-{4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニル)ピペリジン-1-イル}ペンチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[5-{4-(3-hydroxycarbonylmethylphenyl)piperazin-1-yl}penyl]-8-oxoadenine) の合成

[化149]



実施例27で得られた化合物50 mg (0.10mmol)を用い、実施例35と同様の方法で黄色油状体として副題化合物49mgを得た。収率99%

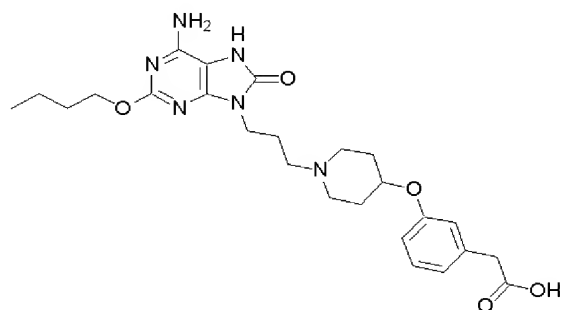
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 13.40 (1H, bs), 9.93 (1H, bs), 8.22 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.02 (1H, d, $J = 5.1$ Hz), 6.43 (2H, bs), 4.05 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.83 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 3.47–3.42 (4H, m), 2.64 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 2.58–2.51 (4H, m), 1.68–1.6

0 (2H, m), 1.44–1.34 (2H, m), 0.91 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0246] 実施例55

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(3-{4-[3-(2-ヒドロキシ-2-オキシエチル)フェノキシ]ピペリジン-1-イル}プロピル)-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-(3-{4-[3-(2-hydroxy-2-oxoethyl)phenoxy]piperidin-1-yl}propyl)-8-oxoadenine) の合成

[化150]



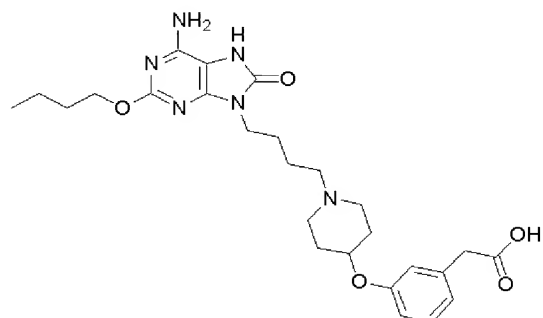
実施例28で得られた化合物37mg (0.072 mmol)を用い、実施例35と同様の方法で白色固体として標題化合物23mgを得た。収率64%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.12 (1H, t, J= 7.8 Hz), 6.83–6.71 (3H, m), 6.69 (2H, brs), 4.28 (1H, m), 4.15 (2H, t, J= 6.6 Hz), 3.70 (2H, t, J= 6.9 Hz), 3.34 (2H, s), 2.68–2.58 (2H, m), 2.30 (2H, t, J= 6.8 Hz), 2.16–2.08 (2H, m), 1.86–1.76 (4H, m), 1.65–1.48 (4H, m), 1.41–1.34 (2H, m), 0.90 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0247] 実施例56

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-[3-(3-ヒドロキシカルボニルメチル)ベンジルピペラジン-1-イル]ブチル}-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-{4-[4-(3-hydroxycarbonylmethylphenoxy)piperazin-1-yl]butyl}-8-oxoadenine) の合成

[化151]



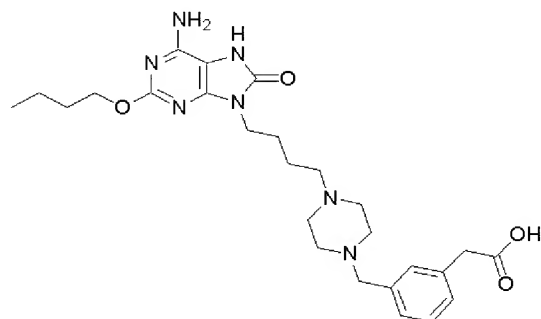
実施例29で得られた化合物50mg (0.10mmol)を用い、実施例35と同様の方法で白色固体として標題化合物13mgを得た。収率27%

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 11.81 (1H, brs), 7.08 (1H, t, $J=7.8\text{Hz}$), 6.98 (2H, brs), 6.88 (1H, s), 6.75–6.66 (2H, m), 4.25 (1H, m), 4.13 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.66 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.23 (2H, s), 2.56 (2H, m), 2.25 (2H, m), 2.09 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.67–1.53 (6H, m), 1.41–1.36 (4H, m), 0.92 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$).

[0248] 実施例57

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-[4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルベンジル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-[4-(3-hydroxycarbonylmethylbenzyl)piperazine-1-yl]butyl]-8-oxoadenine) の合成

[化152]



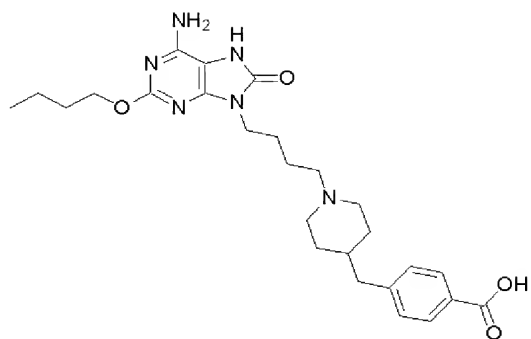
実施例30で得られた化合物50mg (0.10mmol)を用い、実施例35と同様の方法で白色固体として標題化合物31mgを得た。収率64%

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.87 (1H, s), 7.25 (1H, t, $J=7.5\text{Hz}$), 7.16–7.12 (3H, m), 6.41 (2H, brs), 4.14 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.66 (2H, t, $J=6.7\text{Hz}$), 3.54 (2H, s), 3.41 (2H, s), 2.33–2.26 (10H, m), 1.67–1.60 (4H, m), 1.41–1.34 (4H, m), 0.92 (3H, t, $J=7.4\text{ Hz}$).

[0249] 実施例58

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-[4-(4-ヒドロキシカルボニルベンジルカルボニルベンジル)ピペリジン-1-イル]ブチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[4-[4-(4-hydrooxycarbonylbenzyl)piperidin-1-yl]butyl]-8-oxoadenine) の合成

[化153]



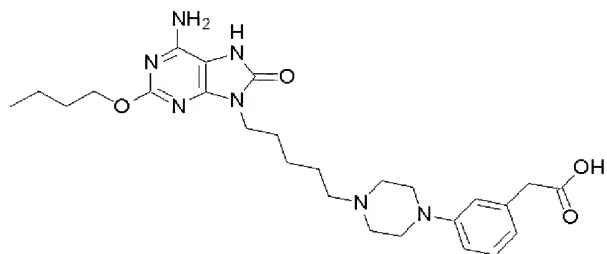
実施例31で得られた化合物50mg (0.10mmol)を用い、実施例35と同様の方法で白色固体として標題化合物32mgを得た。収率65%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 11.69 (1H, brs), 7.78 (2H, d, J = 8.1Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.01 (2H, brs), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.66 (2H, t, J = 6.7Hz), 2.74 (2H, m), 2.46 (2H, d, J = 6.5Hz), 2.21 (2H, m), 1.72 (2H, m), 1.65–1.62 (4H, m), 1.46 (2H, m), 1.41–1.35 (5H, m), 1.15 (2H, m), 0.92 (3H, t, J = 7.4 Hz).

[0250] 実施例59

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-{4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニル)ピペリジン-1-イル}ペンチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[5-{4-(3-hydroxycarbonylmethylphenyl)piperazin-1-yl}pentyl]-8-oxoadenine) の合成

[化154]



実施例33で得られた化合物45mg (0.09mmol)を用い、実施例35と同様の方法で黄色油状体として副題化合物41mgを得た。収率94%。

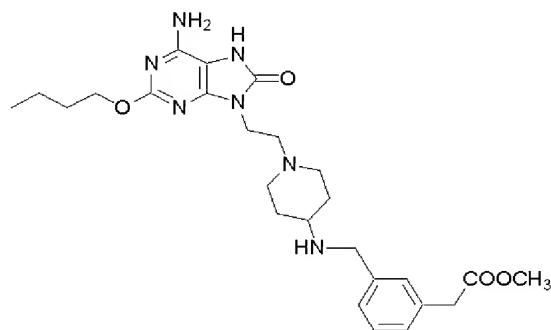
^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.29 (1H, bs), 10.25 (1H, bs), 7.19 (1H, dd, J = 7.6, 7.6 Hz), 6.89 (1H, s), 6.88 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.76 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.67 (2H, bs), 4.14 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.80–3.73 (2H, m), 3.69 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.57–3.50 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.14–3.00 (6H, m), 1.79–1.59 (6H, m), 1.44–1.33 (2H, m), 1.33–1.24 (2

H, m), 0.91 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0251] 実施例60

メチル {3-[(1-[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]ピペラジン-4-イル)アミノ)メチル]フェニル}アセテート (Methyl {3-[(1-[2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl]piperidin-4-yl)amino)methyl]phenyl}acetate) の合成

[化155]



[0252] 工程(i)

2-クロロ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-6-アミン (2-Chloro-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-amine)

2,6-ジクロロ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン (2,6-Dichloro-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purine) (55g)を7N-アンモニア水-メタノール (500ml) に溶解し、100℃で6時間密封したフラスコ内で加熱した。反応混合物を室温に冷却し終夜放置した。表題の化合物をろ取した。収量40g

$^1\text{H NMR}^{\text{TM}}(\text{CDCl}_3)$ 8.02 (1H, s), 5.94 (2H, brs), 5.71 (1H, dd), 4.15 - 4.22 (1H, m), 3.75 - 3.82 (1H, m), 1.27 - 2.12 (6H, m).

[0253] 工程(ii)

2-ブトキシ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-6-アミン (2-Butoxy-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-amine)

工程(i)の生成物 (40g)を19%(W/W) ナトリウムn-ブトキシド/ブタノール (250ml) に溶解した。反応混合物を6時間還流下に攪拌した。得られる懸濁物を室温に冷却し、水で希釈した後ジエチルエーテルで抽出した。集めた有機層を水で洗浄し、乾

燥後減圧下に濃縮した。表題の化合物は、ジエチルエーテル／イソヘキサンから結晶化し、ろ取した。収量19g

$^1\text{H NMR}^{\text{TM}}(\text{CDCl}_3)$ 7.87 (1H, s), 5.56 – 5.68 (3H, m), 4.31 – 4.35 (2H, t), 4.14 – 4.17 (1H, m), 3.76 – 3.80 (1H, m), 1.49 – 2.08 (10H, m), 0.98 (3H, t).

[0254] 工程(iii)

8-ブromo-2-ブトキシ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-6-アミン (8-Bromo-2-butoxy-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-amine)

工程(ii)の生成物を乾燥ジクロロメタン(200ml)に溶解した。溶液を室温で攪拌し、N-ブromoコハク酸イミド(NBS)(27g)を少しずつ加えた。反応混合物を終夜室温で攪拌し、20%(w/w)硫酸ナトリウムを加え、分液した後水層をジクロロメタンで抽出した。集めた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄した。減圧下に濃縮した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後乾燥した。溶液をシリカゲルに通してろ過し、減圧下に濃縮した。残渣をジエチルエーテル／イソヘキサン中で粉碎し、表題の化合物をろ取した(26g)。ろ液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル／イソヘキサン)で精製して更に2.5gの生成物を得た。固体を集め表題化合物を黄色固体として得た。収量28.5g, 融点148–50°C

$^1\text{H NMR}^{\text{TM}}(\text{CDCl}_3)$ 5.59–5.64 (3H, m), 4.32 (2H, m), 4.17 (1H, m), 3.74 (1H, m), 3.08 (1H, m), 2.13 (1H, d), 1.48 – 1.83 (8H, m), 0.98 (3H, t).

[0255] 工程(iv)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-9H-プリン-6-アミン (2-Butoxy-8-methoxy-9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-9H-purin-6-amine)

ナトリウム(3.7g)を無水メタノール(400ml)に窒素気流下で加えた。この溶液に工程(iii)の生成物(28.5g)を加え、反応混合物を65°Cで9時間攪拌した。反応混合物を減圧下に濃縮し、水を加えた。水層を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後乾燥した。表題の化合物をジエチルエーテルより結晶化後得た。収量14.2g。

$^1\text{H NMR}^{\text{TM}}(\text{CDCl}_3)$ 5.51(1H, dd), 5.28 (2H, brs), 4.29 (2H, t), 4.11 – 4.14 (4H, m), 3.70 (1H, m), 2.76 – 2.80 (1H, m), 2.05 (1H, d), 1.47 – 1.81 (8H, m), 0.97 (3H, t).

[0256] 工程(v)

2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-6-アミン TFA塩 (2-Butoxy-8-methoxy-9H-purin-6-amine TFA salt)

工程(iv)の生成物(24g)を無水メタノール(300ml)に溶解し、TFA(30ml)を加えた。反応混合物を室温で3日間攪拌した後、減圧下で濃縮した。メタノール/酢酸エチル中で粉碎した後表題化合物を白色結晶として得た。収量21g

$^1\text{H NMR}^{\text{TM}}$ (CD_3OD) 4.48 (2H, t), 4.15 (3H, s), 1.80 (2H, quintet), 1.50 (2H, sextet), 0.99 (3H, t).

[0257] 工程(vi)

9-(2-ブromoエチル)-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-6-アミン (9-(2-Bromoethyl)-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-6-amine)

工程(v)の生成物(2g)を、DMF(20ml)中室温で、炭酸カリウム(3.7g)および1,2-ジブromoエタン(0.6ml)の混合物を高速で攪拌しているところへ10分間以上かけて滴下し、混合物を1.5時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。集めた抽出物を飽和食塩水で洗浄し、乾燥した。反応混合物をカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量1.2g

$^1\text{H NMR}^{\text{TM}}$ (CDCl_3) 5.15 (2H, s), 4.30 (4H, m), 4.13 (3H, s), 3.65 (2H, t), 1.82 - 1.72 (2H, m), 1.56 - 1.43 (2H, m), 0.97 (3H, t).

[0258] 工程(vii)

tert-ブチル {1-[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)エチル]ピペリジン-4-イル}カルバメート (tert-Butyl {1-[2-(6-amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)ethyl]piperidin-4-yl}carbamate)

工程(vi)の生成物(400mg)をアセトニトリル(10ml)に溶解し、tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバメート(1.1g)を加えた。反応混合物を、50°Cで終夜攪拌した。室温に冷却後、反応混合物を減圧下に濃縮して水を加えた。懸濁物を室温で終夜攪拌し、固体をろ取して集め、16時間減圧下に放置して乾燥した。表題の化合物を白色固体として得た。収量530mg

$^1\text{H NMR}^{\text{TM}}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 6.75 (2H, brs), 4.17 (2H, J = 6.6 Hz, t), 4.06 (3H, s), 3.94 (2

H, J = 5.7 Hz, t), 2.88 – 2.51 (5H, m), 2.01 – 1.64 (6H, m), 1.45 – 1.21 (13H, m), 0.92 (3H, J = 7.5 Hz, t).

[0259] 工程(viii)

6-アミノ-9-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)エチル]-2-ブトキシ-7,9-ジヒドロ-8H-プリン-8-オン (6-Amino-9-[2-(4-aminopiperidin-1-yl)ethyl]-2-butoxy-7,9-dihydro-8H-purin-8-one)

工程(vii)の生成物(530mg)をメタノール(5ml)に溶解し、4M塩酸/ジオキサン(1ml)で処理した。反応混合物を室温で終夜攪拌し、減圧下に濃縮した。反応混合物をSCXで精製し、表題化合物を白色固体として得た。収量400mg

^1H NMRTM(DMSO- d_6) 6.40 (2H, brs), 4.17 (2H, J = 6.6 Hz, t), 3.91 (2H, m), 2.85 (2H, m), 2.69 – 2.48 (3H, m), 1.98 – 1.60 (6H, m), 1.43 – 1.16 (4H, m), 0.92 (3H, J = 7.5 Hz, t).

MS: APCI (+ve): 550 (M+H)

[0260] 工程(ix)

メチル {3-[(1-[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]ピペラジン-4-イル)アミノ]メチル}フェニル}アセテート (Methyl {3-[(1-[2-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl]piperidin-4-yl)amino)methyl]phenyl}acetate)

工程(viii)の生成物(400mg)、(3-ホルミルフェニル)-酢酸メチルエステル(204mg)およびナトリウム トリアセトキシボロハイドライド(730mg)をメタノール(10ml)中室温で終夜攪拌した。反応混合物をSCXで処理し、逆相HPLCで精製し、表題の化合物を得た。収量96mg

^1H NMR δ (DMSO- d_6) 7.25 – 7.07 (4H, m), 6.37 (2H, brs), 4.14 (2H, J = 6.8 Hz, t), 3.75 (2H, J = 6.4 Hz, t), 3.66 (2H, s), 3.64 (2H, s), 3.60 (3H, s), 2.85 (2H, m), 2.55 – 2.32 (3H, m), 1.96 – 1.12 (10H, m), 0.92 (3H, J = 7.2 Hz, t).

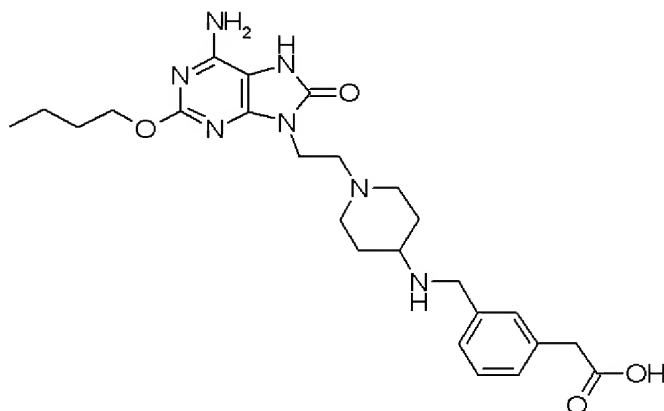
MS: APCI (+ve): 512 (M+H)

[0261] 実施例61

{3-[(1-[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]ピ

ペリジンを4-イル}アミノ)メチル]フェニル]酢酸 ({3-[(1-[2-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)ethyl]piperidin-4-yl)amino)methyl]phenyl}acetic acid)の合成

[化156]



実施例60(0.1g)で得られた生成物、メタノール(2ml)および2N水酸化リチウム水溶液(2ml)を混合し、室温で終夜攪拌した。減圧下で濃縮後、水を加え、得られた混合物を酢酸で中和した後逆相HPLCで精製した。収量35mg

$^1\text{H NMR}^{\text{TM}}$ (DMSO- d_6) 7.23 – 7.08 (4H, m), 6.44 (2H, brs), 4.13 (2H, J = 6.8 Hz, t), 3.75 (2H, J = 6.8 Hz, t), 3.68 (2H, s), 3.35 (2H, s), 2.85 (2H, m), 2.55 2.32 (3H, m), 1.96 1.15 (10H, m), 0.91 (3H, J = 7.6 Hz, t).

MS: APCI (–ve): 496 (M–H)

[0262] 実施例62

ヒトTLR7レポーターアッセイ

ヒトTLR7またはラットTLR7のプラスミドおよびレポータープラスミド(NF- κ B-SEAP)が安定導入されたHEK293細胞をDMEM培地(10%FBS、1%NEAA、10ug/mL blastocidin S HCl、100 ug/mL Zeocin)に懸濁し、96well plateに90 μ l/wellで播種した(hTLR7/seap-293:20000個/well、rTLR7/seap-293:25000個/well)。

被験化合物(DMSO stock液 2 μ lを培地200 μ lで100倍希釈したもの)を96well plateに播種した細胞中に10 μ l/wellで添加した(終濃度; 1nM – 10 μ M、公比3)。プレートの横を軽く叩いて攪拌させた後、CO₂インキュベーター内にて20時間培養した。被験化合物で刺激した細胞にレポーターアッセイ用基質(SEAP用基質、pNPP)を、50 μ l

/wellずつ添加した。基質添加10分後に、反応停止液(4N NaOH)を50 μ l/wellずつ添加し、酵素反応を停止した。プレート上にトップシールAを貼付し、マイクロプレートリーダーにて吸光度を測定した(405nm)。

表1に各化合物のヒトTLR7結合活性(EC_{50})を示す。

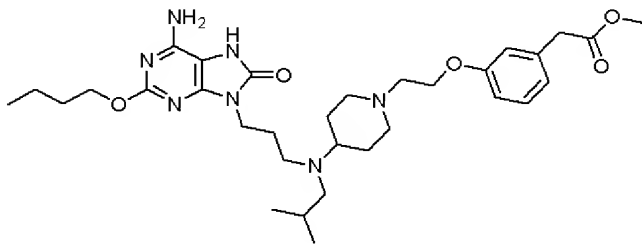
[表1]

表 1

化合物	EC_{50} (nM)
実施例1	1623.9
実施例2	1864.4
実施例11	187.5
実施例12	579.1
実施例17	5621.9
実施例18	281.2
実施例19	643.6
実施例20	138.9
実施例21	449.0
実施例22	198.3
実施例23	74.5
実施例29	713.1

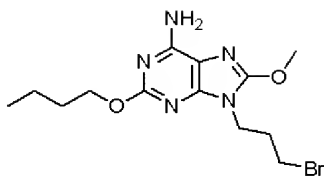
[0263] 実施例63

{3-[2-(4-[[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-プリン-9-イル)プロピル]イソブチルアミノ]ピペリジン-1-イル)エトキシ]フェニル}酢酸 メチルエステル ({3-[2-(4-[[3-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-purin-9-yl)propyl]isobutylamino)piperidin-1-yl)ethoxy]phenyl}acetic acid methyl ester) の合成



[0264] 工程(i)

9-(3-ブロモ-プロピル)-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-6-イルアミン (9-(3-Bromopropyl)-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-6-ylamine)

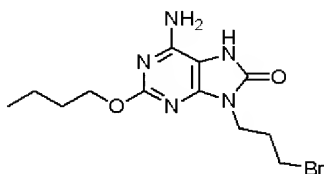


2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (2-butoxy-8-methoxyadenine) 5g (14.2mmol) のジメチルホルムアミド (50ml) 溶液に 1,3-ジブロモブタン (7.2ml)、炭酸カリウム (9.2g) を加えて室温で 1.5 時間攪拌した。水 (200ml)、酢酸エチル (75ml) を加えて抽出し、更に酢酸エチル (75ml) で 2 回抽出した。有機層を合わせ硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過した後、溶媒を減圧下で留去した。残渣にジエチルエーテル (25ml) を加え、析出した結晶を濾取し、エーテル (5ml) で洗浄、乾燥し、白色固体として副題化合物 3.6g を得た。収率 71%

^1H NMR (CDCl_3) δ 5.24 (2H, brs), 4.29 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 4.13 (3H, s), 4.09 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.38 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.34 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 1.80–1.73 (2H, m), 1.54–1.46 (2H, m), 0.96 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0265] 工程(ii)

6-アミノ-9-(3-ブロモプロピル)-2-ブトキシ-7,8-ジヒドロプリン-8-オン (6-Amino-9-(3-bromo-propyl)-2-butoxy-7,9-dihydro-purin-8-one)



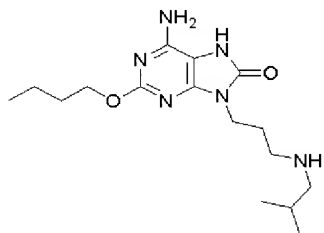
工程(i)で得られた化合物 1g (2.79mmol) のメタノール (2ml) 溶液に 4N-塩酸-ジオキサン (2ml) を加え室温で 3.5 時間攪拌した。0℃で 28% アンモニア水を加えて中和し 1 時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水 (2ml) で 2 回、メタノール (2ml) で 2 回洗浄、乾燥し、白色固体として副題化合物 882mg を得た。収率 92%

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.89 (1H, brs), 6.43 (2H, s), 4.16 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.80 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.53 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.20 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 1.68–1.61 (2H, m), 1.42–1.36 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0266] 工程(iii)

6-アミノ-2-ブトキシ-9-(3-イソブチルアミノプロピル)-7,8-ジヒドロプリン-8-オン (6

-Amino-2-butoxy-9-(3-isobutylamino-propyl)-7,9-dihydro-purin-8-one)

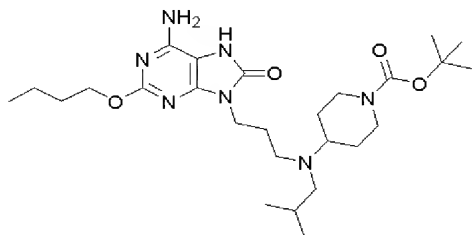


工程(ii)で得られた化合物600mg (1.74mmol)のジメチルスルホキシド(1ml)溶液にイソブチルアミン(2.55g)を加え室温で2.5時間攪拌した。イソブチルアミンを減圧下で留去した後0℃でアセトニトリル(5ml)を加えて1時間攪拌した。析出した結晶を濾取、乾燥し、白色固体として標題化合物573mgを得た。収率98%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.03 (1H, brs), 6.54 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.74 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.72 (2H, brs), 2.54 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.92–1.88 (2H, m), 1.81–1.93 (1H, m), 1.66–1.61 (2H, m), 1.42–1.37 (2H, m), 0.91 (9H, m).

[0267] 工程(iv)

4-[[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-プリン-9-イル)プロピル]イソブチルアミノ]ピペリジン-1カルボン酸 tert-ブチルエステル (4-[[3-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-purin-9-yl)propyl]isobutylamino]piperidin-1-carboxylic acid tert-butyl ester)

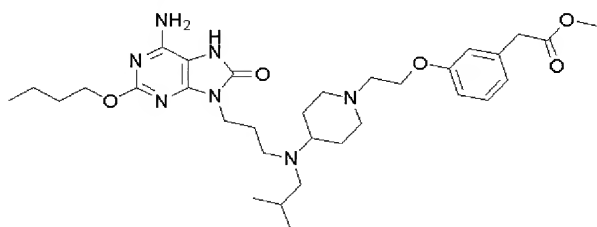


工程(iii)で得られた化合物573mg (1.70mmol)のN-メチルピロリジノン溶液にN-Boc-4-ピロリドン(305mg)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(469mg)を加え50℃で12時間攪拌した。反応が終了しないため、更にN-Boc-4-ピロリドン(305mg)、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム(469mg)を加え50℃で12時間攪拌した。室温まで降温した後0℃で1%-アンモニア水(30ml)を加え中和し1時間攪拌した。析出した結晶を濾取、1%-アンモニア水(2ml)で洗浄、乾燥し、白色固体として副題化合物659mgを得た。収率75%

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.96 (1H, brs), 6.43 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.97 (2H, brs), 3.67 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.69–2.35 (3H, m), 2.41 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 2.09 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.77–1.72 (2H, m), 1.65–1.55 (5H, m), 1.40–1.37 (11H, m), 1.35–1.26 (2H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.81 (6H, d, $J = 6.6$ Hz).

[0268] 工程(v)

{3-[2-(4-[[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-プリン-9-イル)プロピル]イソブチルアミノ]ピペリジン-1-イル)エトキシ]フェニル}酢酸 メチルエステル ({3-[2-(4-[[3-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-purin-9-yl)propyl]isobutylamino]piperidin-1-yl)ethoxy]phenyl}acetic acid methyl ester)

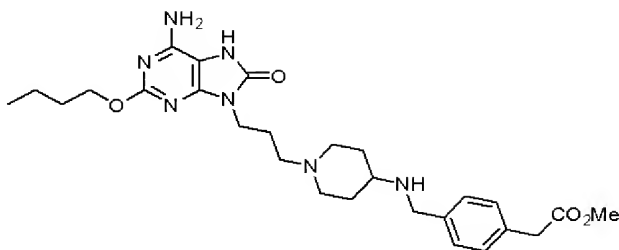


工程(iv)で得られた化合物200mg (0.39mmol)と[3-(2-ブロモエトキシ)フェニル]酢酸 メチル 137mg (0.50mmol)を用い、実施例6工程(i)と同様の方法で白色固体として標題化合物59mgを得た。収率25%

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.87 (1H, brs), 7.21 (1H, t, $J = 8.0$ Hz), 6.83–6.80 (3H, m), 6.39 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 4.02 (2H, t, $J = 5.9$ Hz), 3.68 (2H, t, $J = 7.3$ Hz), 3.64 (2H, s), 3.61 (3H, s), 2.94 (2H, d, $J = 11.8$ Hz), 2.63 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.43 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.40–2.36 (1H, m), 2.10 (2H, d, $J = 7.3$ Hz), 1.97 (2H, t, $J = 10.9$ Hz), 1.78–1.73 (2H, m), 1.68–1.54 (5H, m), 1.44–1.34 (4H, m), 0.91 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 0.82 (6H, d, $J = 6.5$ Hz).

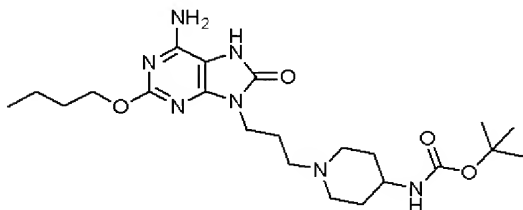
[0269] 実施例64

[4-({1-[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-プリン-9-イル)プロピル]ピペリジン-4-イルアミノ}メチル)フェニル]酢酸 メチルエステル ([4-({1-[3-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-purin-9-yl)propyl]piperidin-4-ylamino}methyl)phenyl]acetic acid methyl ester)の合成



[0270] 工程(i)

{1-[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-プリン-9-イル)プロピル]ピペリジン-4-イル}カルバミン酸 tert-ブチルエステル ({1-[3-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-purin-9-yl)propyl]piperidin-4-yl}carbamic acid tert-butyl ester)

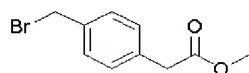


実施例63工程(ii)で得られた化合物500mg(1.45mmol)とN-Boc-4-aminopiperidine 349mg(1.74mmol)を用いて、実施例63工程(iii)と同様の方法で白色固体として副題化合物574mgを得た。収率85%

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.95 (1H, brs), 6.76 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 6.43 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.68 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.29–3.18 (1H, m), 2.77 (2H, d, $J = 11.1$ Hz), 2.25 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 1.83–1.74 (4H, m), 1.66–1.60 (4H, m), 1.42–1.32 (13H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

[0271] 工程(ii)

4-ブロモメチルフェニル酢酸 メチルエステル (4-Bromomethylphenylacetic acid methyl ester)



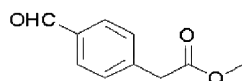
4-ブロモメチルフェニル酢酸(4-Bromomethylphenylacetic acid)25g(109mmol)のメタノール(120ml)溶液に塩化チオニル120 μ l(1.64mmol)を加えて室温で8時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル(300ml)で抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(50ml)、飽和食塩水(2

0ml)の順に洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去し、無色結晶として副題化合物25gを得た。収率99%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 7.36 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 4.48 (2H, s), 3.69 (3H, s), 3.62 (2H, s).

[0272] 工程(iii)

4-ホルミルフェニル酢酸 メチルエステル (4-Formylphenylacetic acid methyl ester)

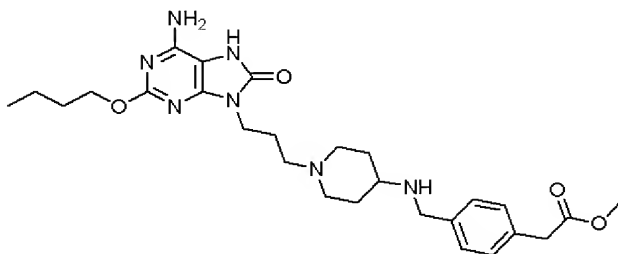


工程(i)で得られた化合物5g(20.6mmol)のジメチルスルホキシド(15ml)溶液にN-メチルモルホリン-N-オキシド(N-Methylmorpholine-N-oxide)3.61g(30.9mmol)を加え室温で1.5時間攪拌した。水(50ml)を加え酢酸エチル(30ml)で3回抽出した後、合わせた有機層を水(50ml)、飽和食塩水(30ml)の順で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した後、カラムクロマトグラフィー(シリカゲル100g、ヘキサン:酢酸エチル=10:1)で精製し、無色結晶として副題化合物1.65gを得た。収率45%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 10.0 (1H, s), 7.86 (2H, t, $J = 8.1$ Hz), 7.46 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 3.72 (3H, s), 3.71 (2H, s).

[0273] 工程(iv)

[4-({1-[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イル)プロピル]ピペリジン-4-イルアミノ}メチル)フェニル]酢酸 メチルエステル ([4-({1-[3-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-purin-9-yl)propyl]piperidin-4-ylamino}methyl)phenyl]acetic acid methyl ester)



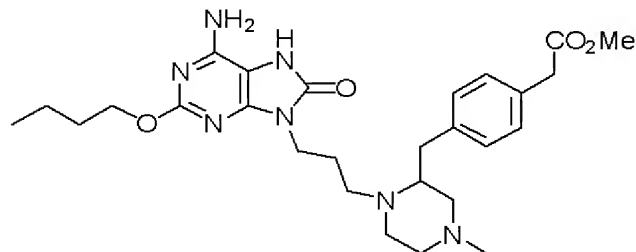
工程(i)で得られた化合物200mg (0.43mmol)のメタノール(1ml)懸濁液に6N-塩酸-メタノール(1ml)を加えて室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で留去し、2時間乾燥した。残渣にメタノール(5ml)、工程(iii)で得られた化合物92mg (0.52mmol)を加えて室

温で0.5時間攪拌し、水素化シアノホウ素ナトリウム43mg(0.69mmol)を加えて室温で5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、クロロホルム(15ml)で2回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィー(シリカゲル6mg、クロロホルム:メタノール=50:1)で精製し、白色結晶として表題化合物185mgを得た。収率82%

^1H NMR (CDCl_3) δ 9.92 (1H, brs), 7.27 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 6.41 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.70–3.66 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.60 (3H, s), 2.73 (2H, brs), 2.33–2.27 (1H, m), 2.24 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.82–1.73 (6H, m), 1.68–1.60 (2H, m), 1.43–1.34 (2H, m), 1.24–1.15 (2H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).

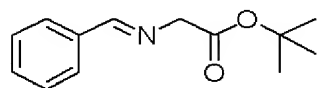
[0274] 実施例65

[4-({1-[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]-4-メチルピペラジン-2-イル}メチル)フェニル]酢酸メチル ([4-({1-[3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl]-4-methylpiperazin-2-yl)methyl}phenyl)acetate methyl ester)



[0275] 工程(i)

N-ベンジリデングリシンtert-ブチルエステル (tert-butyl N-benzylideneglycinate)

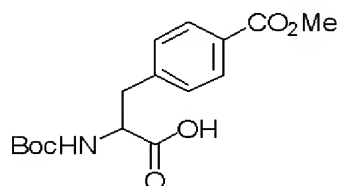


ベンズアルデヒド(5.52g, 52mmol)をトルエン(200 ml)に溶解させ、グリシンtert-ブチルエステル酢酸塩(9.94g, 52mmol)、トリエチルアミン(7.25ml, 52mmol)、硫酸ナトリウム(11.36g, 80ml)を順次加え、一晩攪拌した。反応液を氷冷した重曹水、氷冷した飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去し、黄色油状物として副題化合物10.81gを得た。収率94%

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.26 (1H, s), 7.81–7.75 (2H, m), 7.47–7.36 (3H, m), 4.32 (2H, s), 1.49 (9H, s).

[0276] 工程(ii)

N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メトキシカルボニル) フェニルアラニン (N-(tert-butoxycarbonyl)-4-(methoxycarbonyl)phenylalanine)



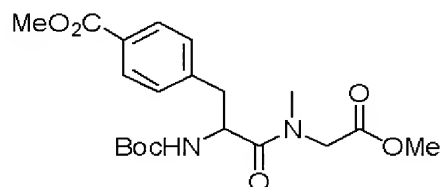
窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン(8.91 ml, 68 mmol)をテトラヒドロフラン(136 ml)に溶解させ、氷冷下n-ブチルリチウム(ヘキサン溶液 1.57M, 43.3ml, 68mmol)を少しずつ滴下した。15分攪拌後、反応液をドライアイス–アセトン浴で冷却し、4-(ブロモメチル)安息香酸メチル(15.58g, 68mmol)のテトラヒドロフラン(68ml)溶液を少しずつ滴下した。30分反応液をドライアイス–アセトン浴で攪拌後徐々に昇温し、0℃で更に1時間攪拌した。反応液に冷水を加え攪拌後、酢酸エチルで抽出した。有機層は水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。残渣をテトラヒドロフラン(25ml)に溶かし、氷冷した6N塩酸水(100ml)を加え、室温で1時間反応させた。反応液を半分ほどの溶媒量になるまで減圧濃縮し、ヘキサノン–酢酸エチル(1:1)混合溶媒で洗浄し、水層を減圧濃縮した。水層から得られた残渣を氷冷下、2N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、ジ-tert-ブチルジカルボネート(27.06g, 124 mmol)のテトラヒドロフラン(62ml)溶液を少しずつ滴下し、氷冷下で1時間攪拌した。反応液にヘキサノートルエン(1:1)混合溶媒を加え攪拌後分液、更にヘキサノートルエン(1:1)混合溶媒で水層を洗浄し、この水層を氷冷下、10%硫酸水素カリウム水溶液でpH3–4とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、黄色油状物として副題化合物4.85gを得た。収率24%

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.98 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.29–7.23 (2H, m), 6.32 (1H x1/4, br), 4.98 (1H x3/4, d, J = 7.7 Hz), 4.69–4.60 (1H x3/4, m), 4.45–4.41 (1H x1/4, br), 3.

91 (3H, s), 3.32–3.23 (1H, m), 3.17–3.08 (1H x3/4, m), 3.01–2.95 (1H x1/4, br), 1.42 (9H x3/4, s), 1.31 (9H x1/4, s).

[0277] 工程(iii)

N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メトキシカルボニル)フェニルアラニル-N-メチルグリシンメチルエステル (methyl N-(tert-butoxycarbonyl)-4-(methoxycarbonyl)phenylalanyl-N-methylglycinate)

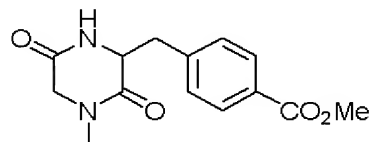


N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メトキシカルボニル) フェニルアラニン(4.85g, 15mmol)、トリエチルアミン(2.40ml, 17mmol)をジメチルホルムアミド(60ml)に加え攪拌し、N-メチルグリシンメチルエステル塩酸塩(2.37g, 17mmol)、HOBT(2.60g, 17mmol)、WSC(3.84g, 20mmol)を順次加え、室温で一晩攪拌した。反応液に10%クエン酸水-酢酸エチルを加え攪拌後分液し、有機層を10%クエン酸水、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、白色結晶として副題化合物4.75gを得た。収率77%

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.99–7.92 (2H, m), 7.33–7.21 (2H, m), 5.33 (1H x3/4, d, $J = 8.6$ Hz), 5.23 (1H x1/4, d, $J = 8.6$ Hz), 4.95–4.86 (1H x3/4, m), 4.72–4.63 (1H x1/4, m), 4.20 (1H x3/4, d, $J = 17.2$ Hz), 4.03 (1H x1/4, d, $J = 17.2$ Hz), 3.98–3.85 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.74 (3H x3/4, s), 3.72 (3H x1/4, s), 3.17–3.04 (1H, m), 3.03–2.93 (1H, m), 2.94 (3H x1/4, s), 2.91 (3H x3/4, s), 1.40 (9H x3/4, s), 1.37 (9H x1/4, s).

[0278] 工程(iv)

4-[(4-メチル-3,6-ジオキソピペラジン-2-イル)メチル]安息香酸メチル (methyl 4-[(4-Methyl-3,6-dioxopiperazin-2-yl)methyl]benzoate)

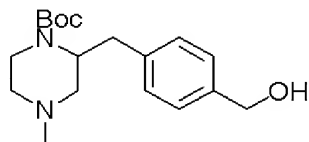


N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(メトキシカルボニル)フェニルアラニル-N-メチルグリシンメチルエステル(4.75g, 11.6mmol)を室温でトリフルオロ酢酸(30ml)で1時間処理し、反応液を留去後、クロロホルムで3回共沸した。残渣をメタノール(120ml)に溶かし、トリエチルアミン(8.4ml, 60mmol)を加え、4時間加熱還流した。反応液を冷却後留去し、残渣は酢酸エチルで希釈し10%クエン酸水で分液、水層は塩析後酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、白色結晶として副題化合物3.13gを得た。収率97%

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.00 (2H, dd, $J = 6.5, 1.6$ Hz), 7.30–7.24 (2H, m), 6.69 (1H, s), 4.37–4.30 (1H, m), 3.92 (3H, s), 3.60 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 3.25 (1H, dd, $J = 13.6, 5.8$ Hz), 3.17 (1H, dd, $J = 13.6, 4.1$ Hz), 3.06 (1H, d, $J = 17.6$ Hz), 2.85 (3H, s).

[0279] 工程(v)

tert-ブチル 2-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジル]-4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (tert-butyl 2-[4-(hydroxymethyl)benzyl]-4-methylpiperazine-1-carboxylate)



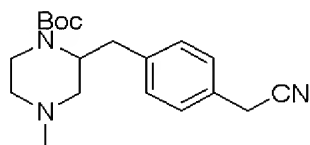
窒素気流下、水素化アルミニウムリチウム(2.15 g, 56 mmol)のテトラヒドロフラン(84 ml)の懸濁液に、4-[(4-メチル-3,6-ジオキソピペラジン-2-イル)メチル]安息香酸メチル(3.13g, 11.3mmol)のテトラヒドロフラン(92ml)懸濁液を加熱攪拌下少しずつ加えた。4時間加熱還流後、反応液を氷冷し、硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし、2N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし濾過した。濾液を濃縮しジオキサン(100ml)を加え、氷冷下ジ-tert-ブチルジカルボネート(3.49g, 16mmol)を加え室温で一晩攪拌した。更にジ-tert-ブチルジカルボネート(3.49g, 16mmol)を加え室温で2時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、淡黄色油状物として副題化合物3.15 gを得た。収率87%

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.32–7.20 (4H, m), 4.66 (2H, d, $J = 5.9$ Hz), 4.25–4.17 (1H, br),

3.97–3.89 (1H, br), 3.27–3.17 (1H, br), 3.13–3.03 (1H, br), 2.94–2.86 (1H, br), 2.85–2.75 (1H, br), 2.67–2.60 (1H, br), 2.27 (3H, brs), 2.04–1.94 (2H, br), 1.74 (1H, t, J = 5.9 Hz), 1.38 (9H, s).

[0280] 工程(vi)

tert-ブチル 2-[4-(シアノメチル)ベンジル]-4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (tert-butyl 2-[4-(cyanomethyl)benzyl]-4-methylpiperazine-1-carboxylate)

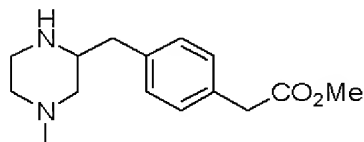


tert-ブチル 2-[4-(ヒドロキシメチル)ベンジル]-4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(1.28g, 4mmol)、トリエチルアミン(0.56mmol, 4mmol)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し、氷冷下メタンсульフォニルクロリド(0.31ml, 4mmol)を少しずつ滴下し、滴下後氷冷下で1時間攪拌した。反応液を0.5 μ mのフィルターで濾過し、濾液を減圧濃縮し残渣をジメチルスルフォキシド(10ml)に溶解し、シアン化ナトリウム(588mg, 12mmol)、炭酸ナトリウム(848 mg, 8 mmol)のジメチルスルフォキシド懸濁液に加え、室温で22時間反応させた。反応液に水-酢酸エチルを加え分液し、有機層は水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、橙色油状物として副題化合物1.05 gを得た。収率79%

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.30–7.22 (4H, m), 4.27–4.17 (1H, br), 3.99–3.89 (1H, br), 3.70 (2H, s), 3.26–3.16 (1H, br), 3.11–3.01 (1H, br), 2.98–2.89 (1H, br), 2.85–2.75 (1H, br), 2.65–2.55 (1H, br), 2.27 (3H, brs), 2.05–1.97 (2H, br), 1.36 (9H, s).

[0281] 工程(vii)

{4-[(4-メチルピペラジン-2-イル)メチル]フェニル}酢酸メチル (methyl {4-[(4-methylpiperazin-2-yl)methyl]phenyl}acetate)



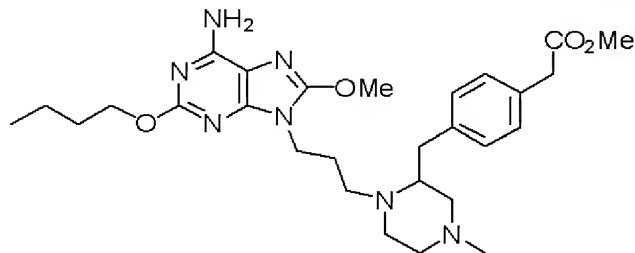
窒素気流下、メタノール(6.08ml, 150mmol)にクロロ(トリメチル)シラン(9.5 ml, 75mmol

を少しずつ加え室温で攪拌し、tert-ブチル 2-[4-(シアノメチル)ベンジル]-4-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(984mg, 2.99mmol)を加え50℃で2時間加熱攪拌した。反応液に水を加え暫く攪拌後、飽和重曹水でアルカリ性とし、少量の塩化ナトリウムで塩析した。クロロホルム抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去し、橙色油状物として副題化合物536mgを得た。収率68%

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.21 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 3.69 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.02–2.90 (2H, m), 2.87–2.65 (4H, m), 2.62–2.54 (1H, m), 2.27 (3H, s), 2.10–1.87 (2H, m), 1.80 (1H, t, $J = 10.4$ Hz).

[0282] 工程(viii)

[4-({1-[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)プロピル]-4-メチルピペラジン-2-イル}メチル)フェニル]酢酸メチル ([4-({1-[3-(6-amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)propyl]-4-methylpiperazin-2-yl)methyl}phenyl]acetic acid methyl ester)



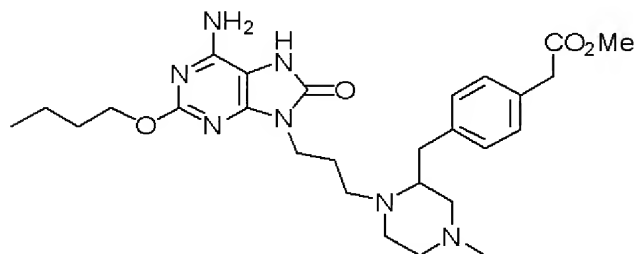
3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)プロピル メタンスルフォナート(373mg, 1mmol)、ヨウ化カリウム(166mg, 1mmol)、炭酸カリウム(207mg, 1.5mmol)、{4-[4-メチルピペラジン-2-イル]メチル}フェニル]酢酸メチル(315 mg, 1.2mmol)をジメチルホルムアミド(4ml)に懸濁させ、50℃で1時間、70℃で2時間加熱攪拌した。反応液を留去し、残渣に水-酢酸エチルを加え分液した。有機層は飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで洗浄後、溶媒留去し、残渣をPTLCによって精製し、無色油状物として副題化合物24mgを得た。収率4%

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.16 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.06 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 5.15 (2H, s), 4.29–4.21 (2H, m), 4.10 (3H, s), 4.03–3.93 (2H, m), 3.68 (3H, s), 3.58 (2H, s), 2.88–2.79 (3H, m), 2.73–2.21 (6H, m), 2.17 (3H, s), 2.09–1.78 (4H, m), 1.77–1.68 (2H,

m), 1.54–1.42 (2H, m), 0.94 (3H, t, J = 7.3 Hz).

[0283] 工程(ix)

[4-({1-[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]-4-メチルピペラジン-2-イル}メチル)フェニル]酢酸メチル ([4-({1-[3-(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)propyl]-4-methylpiperazin-2-yl)methyl}phenyl)acetic acid methyl ester)

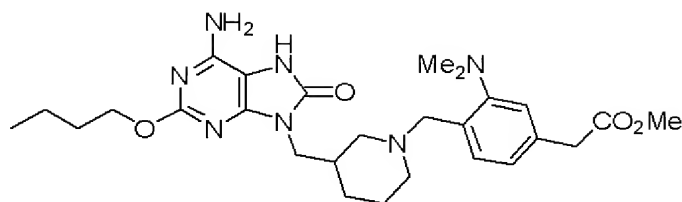


[4-({1-[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)プロピル]-4-メチルピペラジン-2-イル}メチル)フェニル]酢酸メチル(24mg, 0.044mmol)に4N塩酸—ジオキサン(4ml)、10%塩酸メタノール溶液(1ml)を加え室温で5時間攪拌した。反応液を濃縮しメタノールで4回共沸させた。残渣に飽和重曹水を加え中和し、析出した固体を濾取、水洗、減圧乾燥し、白色固体として副題化合物18mgを得た。収率77%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.80 (1H, s), 7.13 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.03 (2H, d, J = 7.8 Hz), 6.31 (2H, s), 4.16–4.09 (2H, m), 3.78–3.69 (2H, m), 3.61 (3H, s), 3.60 (2H, s), 2.82–2.66 (3H, m), 2.62–2.40 (3H, m), 2.36–2.14 (3H, m), 2.09–1.92 (2H, m), 2.05 (3H, s), 1.92–1.74 (2H, m), 1.65–1.58 (2H, m), 1.41–1.31 (2H, m), 0.90 (3H, t, J = 7.3 Hz).

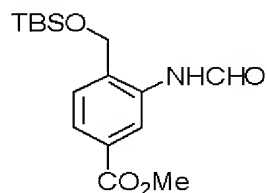
[0284] 実施例66

[4-({3-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}メチル)-3-(ジメチルアミノ)フェニル]酢酸メチル ([4-({3-[(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)methyl]piperidin-1-yl)methyl)-3-(dimethylamino)phenyl]acetic acid methyl ester)の合成



[0285] 工程(i)

4-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)-3-(ホルミルアミノ)安息香酸メチル (methyl 4-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-(formylamino)benzoate)

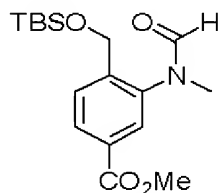


3-アミノ-4-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)安息香酸メチル(1.13g, 3.82mmol)を過剰量のギ酸エチル中で原料が消失するまで加熱還流した。反応液を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、副題化合物967 mgを得た。収率78%

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.95–8.62 (2H, m), 8.46 (s), 7.90 (s), 8.46–7.96 (1H), 7.31–7.19 (1H, m), 4.85–4.70 (2H, m), 3.99–3.84 (2H, m), 1.58 (2H, s), 0.90 (9H, s), 0.09 (6H, s).

[0286] 工程(ii)

4-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)-3-[ホルミル(メチル)アミノ]安息香酸メチル (methyl 4-([tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy)methyl)-3-[formyl(methyl)amino]benzoate)



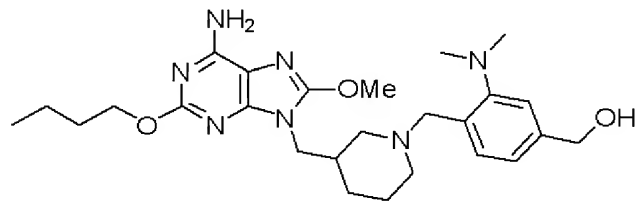
4-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)-3-(ホルミルアミノ)安息香酸メチル(967mg, 2.99mmol)をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解させ、氷冷下水素化ナトリウム(157mg, 3.6mmol)を加え1時間攪拌した後、ヨウ化メチル(37 μ l, 6mmol)を加え室温に

て6時間反応させた。反応液に重曹水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、白色固体として副題化合物885mgを得た。収率87%

^1H NMR (CDCl_3) δ 8.31–8.00 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.72–7.66 (1H, m), 4.67 (s), 4.63 (s), 4.67–4.63 (2H), 3.93 (s), 3.91 (s), 3.93–3.91 (3H), 3.32 (s), 3.22 (s), 3.32–3.22 (3H), 0.93 (9H, s), 0.11 (6H, s).

[0287] 工程(iii)

[4-({3-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)メチル]ピペリジン-1-イル}メチル)-3-(ジメチルアミノ)フェニル]メタノール ([4-({3-[(6-amino-2-butoxy-8-methoxy-9H-purin-9-yl)methyl]piperidin-1-yl)methyl}-3-(dimethylamino)phenyl)methanol)



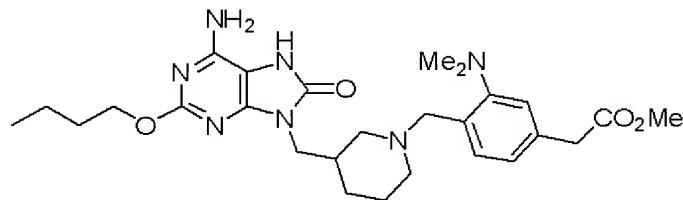
4-([tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ)メチル)-3-[ホルミル(メチル)アミノ]安息香酸メチル(337mg, 1mmol)を酢酸(7.8ml)–水(4.2ml)–テトラヒドロフラン(1.8 ml)混合溶媒に溶かし一晩反応させた。反応液を留去し、メタノールで3回共沸後、減圧乾燥した。窒素雰囲気下、残渣をテトラヒドロフラン(3ml)に溶かし、トリエチルアミン(0.093ml, 1.2mmol)を加え、氷冷下メタンスルホニルクロリド(0.21ml, 1.5mmol)を少しずつ滴下し、氷冷下で1時間反応させた。反応液を冷却した10%クエン酸水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層は氷冷した10%クエン酸水、冷水、氷冷した飽和重曹水、氷冷した飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒留去後、残渣として得た3-[ホルミル(メチル)アミノ]-4-[(メチルスルフォニル)オキシ]メチル]安息香酸メチルをジメチルホルムアミド(1ml)に溶かし、2-ブトキシ-8-メトキシ-9-(ピペリジン-3-イルメチル)-9H-プリン-6-アミン(334mg, 1mmol)、炭酸カリウム(207mg, 1.5mmol)、ジメチルホルムアミド(2 ml)の懸濁液に加え、室温で6時間反応させた。反応液を濃縮し、水–酢酸エチルを加え分液し、有機層を水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄

し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、4-((3-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)メチル]ピペリジン-1-イル)メチル)-3-[ホルミル(メチル)アミノ]安息香酸メチルを微黄色油状物として445mg得た。収率80%。窒素気流下、水素化アルミニウムリチウム(45mg, 1.2mmol)のテトラヒドロフラン(2 ml)の懸濁液に、4-((3-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)メチル]ピペリジン-1-イル)メチル)-3-[ホルミル(メチル)アミノ]安息香酸メチル(455mg, 0.84mmol)のテトラヒドロフラン(1 ml)懸濁液を室温で少しずつ加えた。2時間後、反応液を氷冷し、硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし濾過した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、白色固体として副題化合物259mgを得た。収率62%

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.55–7.35 (1H, br), 7.25–6.90 (2H, m), 5.33–5.18 (2H, m), 4.70–4.60 (2H, m), 4.35–4.21 (2H, m), 4.18–4.00 (3H, m), 3.88–3.73 (2H, m), 3.64–2.98 (2H, br), 2.96–2.62 (7H, m), 2.52–2.30 (1H, br), 2.29–1.99 (2H, br), 1.97–1.58 (7H, m), 1.55–1.45 (2H, m), 1.00–0.92 (3H, m).

[0288] 工程(iv)

[4-((3-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)メチル]ピペリジン-1-イル)メチル)-3-(ジメチルアミノ)フェニル]酢酸メチル (methyl ([4-((3-[(6-amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-9H-purin-9-yl)methyl]piperidin-1-yl)methyl)-3-(dimethylamino)phenyl]acetic acid methyl ester)



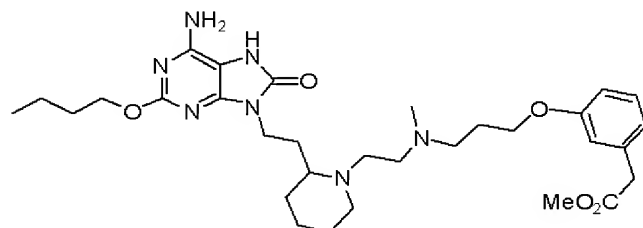
窒素雰囲気下、[4-((3-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)メチル]ピペリジン-1-イル)メチル)-3-(ジメチルアミノ)フェニル]メタノール(259mg, 0.52mmol)をテトラヒドロフラン(4ml)に溶かし、トリエチルアミン(0.13ml, 0.9mmol)を加え、氷冷下メタンスルホニルクロリド(0.062ml, 0.8mmol)を少しずつ滴下し、氷冷下で1時間反応さ

せた。反応液を濾過し濃縮後、残渣として得た4-((3-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-メトキシ-9H-プリン-9-イル)メチル]ピペリジン-1-イル)メチル)-3-(ジメチルアミノ)ベンジル メタンスルフォナートをジメチルホルムアミド(2ml)に溶かし、シアン化ナトリウム(34mg, 0.7mmol)、炭酸カリウム(138mg, 1mmol)、ジメチルホルムアミド(2 ml)の懸濁液に加え、室温で一晩反応させ、更に70℃で4時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、濃縮し、水-クロロホルムを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、薄茶色固体として[4-((3-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)メチル]ピペリジン-1-イル)メチル)-3-(ジメチルアミノ)フェニル]アセトニトリルを得た。窒素気流下、メタノール(0.4ml, 10mmol)にクロロ(トリメチル)シラン(0.63ml, 5 mmol)を少しずつ加え室温で攪拌し、[4-((3-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)メチル]ピペリジン-1-イル)メチル)-3-(ジメチルアミノ)フェニル]アセトニトリル(64mg, 0.12mmol)を加え50℃で2時間加熱攪拌した。反応液に水を加え暫く攪拌後、飽和重曹水でアルカリ性とし、クロロホルム抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去し、淡褐色固体として副題化合物21mgを得た。収率30%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.83 (1H, s), 7.27 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.88 (1H, s), 6.83 (1H, d, $J = 7.6$ Hz), 6.36 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.67–3.37 (9H, m), 2.73–2.42 (4H, m), 2.60 (6H, s), 2.18–1.78 (3H, m), 1.72–1.49 (3H, m), 1.46–1.20 (3H, m), 0.92 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).

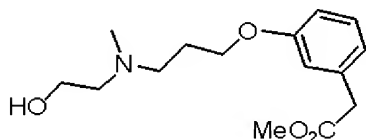
[0289] 実施例67

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(1-[2-((3-[(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]プロピル)N-メチルアミノ)エチル]ピペリジン-2-イル)エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-(1-[2-((3-[(Methoxycarbonylmethyl)phenoxy]propyl)N-methylamino)ethyl]piperidin-2-yl)ethyl]-8-oxoadenine)の合成



[0290] 工程(i)

2-({3-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]プロピル}N-メチルアミノ)エタノール (2-({3-[3-(Methoxycarbonylmethyl)phenoxy]propyl}N-methylamino)ethanol)

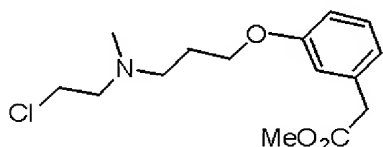


3-[3-(Methoxycarbonylmethyl)phenoxy]propyl bromide 287mg (1.0mmol)のDMF溶液(5.0ml)にdiisopropylethylamine 387mg (3.0mmol)、N-methylethanolamine 75 mg (1.0mmol)を加えた後、室温で19時間攪拌した。反応終了後、減圧下濃縮して残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 , $\text{CHCl}_3 \rightarrow 2\%\text{MeOH}-\text{CHCl}_3 \rightarrow 5\%\text{MeOH}-\text{CHCl}_3 \rightarrow 10\%\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$)で単離し、無色油状物として副題化合物240mgを得た。収率85%

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.22 (1H, t, $J=7.82$ Hz), 6.86 (1H, d, $J=7.61$ Hz), 6.78–6.82 (1H, m), 4.06 (2H, t, $J=5.79$ Hz), 3.89 (2H, t, $J=4.91$ Hz), 3.69 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.13 (2H, t, $J=7.61$ Hz), 3.05 (2H, t, $J=5.09$ Hz), 2.71 (3H, s), 2.20–2.27 (2H, m), $R_f = 0.2$ (10%MeOH- CHCl_3).

[0291] 工程(ii)

N-{3-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]プロピル}-N-メチルアミノ)エチルクロリド (N-{3-[3-(Methoxycarbonylmethyl)phenoxy]propyl}-N-methylamino)ethylchloride)

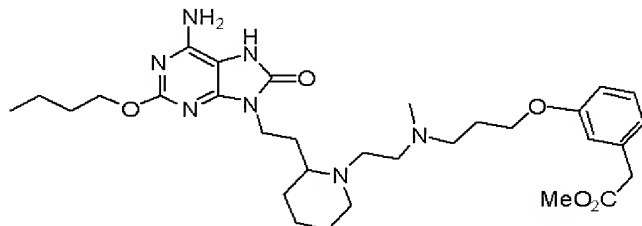


工程(i)で得られた化合物140mg (0.50mmol)の CDCl_3 溶液(10.0ml)に、塩化チオニル213mg (1.8mmol)を加え60°C下4時間攪拌した。反応終了後、減圧下濃縮して黄色油状物として副題化合物150mgを得た。収率100%

^1H NMR (CDCl_3) δ 7.26 (1H, t, $J=9.80$ Hz), 6.88 (1H, d, $J=7.35$ Hz), 6.77–6.80 (1H, m), 4.08 (4H, brs), 3.70 (3H, s), 3.60 (2H, s), 3.55–3.60 (1H, m), 3.37–3.43 (2H, m), 3.30–3.33 (1H, m), 2.93 (2H, t, $J=5.09$ Hz), 2.40 (2H, bs), $R_f = 0.8$ (10%MeOH- CHCl_3).

[0292] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(1-[2-({3-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]プロピル)N-メチルアミノ]エチル]ピペリジン-2-イル)エチル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[2-(1-[2-({3-[3-(Methoxycarbonylmethyl)phenoxy]propyl)N-methylamino)ethyl]piperidin-2-yl)ethyl]-8-oxoadenine)

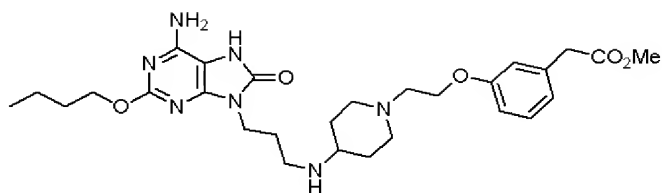


工程(ii)で得られた化合物150mg (0.5mmol)のMeOH(2mL)溶液に、NaHCO₃ (101mg, 3.0eq)とKI 触媒(10mg)を加え、NaHCO₃ (101mg, 3.0eq)とKI 触媒(10mg)を加え、更に2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-ピペリジン-2-イル)エチル]-8-オキソアデニン(2-butoxy-7,8-dihydro-9-[2-(piperidin-2-yl)ethyl]-8-oxoadenine) 134mg(0.4mmol)を加え、バス温60℃加熱下8時間攪拌した。LCで原料の減少と生成物の増加の割合に変化が少なくなった時点で、室温に戻し、PTLCを使用して単離し、白色固体として目的物を得た(収量17mg, 収率7.1%)。

¹H NMR (δ, MeOH-d₃) 7.05 (1H, t), 6.64-6.69 (3H, m), 4.15 (2H, t), 3.85 (2H, t), 3.74 (2H, t), 3.55 (3H, s), 3.23 (2H, s), 2.60-2.75 (2H, m), 2.21-2.55 (7H, m), 2.12 (3H, s), 2.00-2.10 (1H, m), 1.75-1.79 (3H, m), 1.57-1.62 (4H, m), 1.17-1.50 (6H, m), 1.06 (1H, t), 0.85 (3H, t). R_f = 0.6 (10% methanol, 1%NH₃ aq.- chloroform, NH PTLCを使用).

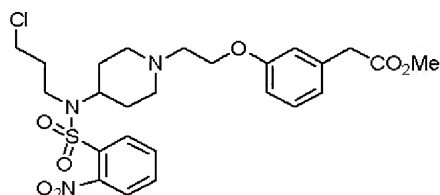
[0293] 実施例68

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[[3-[N-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ-1-イル)エチル]]ピペリジン-4-イル]アミノプロピル]-8-オキソアデニン(2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[[3-[N-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenyl-1-yl)ethyl]]piperidin-4-yl]aminopropyl]-8-oxoadenine)の合成



[0294] 工程(i)

[3-(2-{4-[(3-クロロプロピル)-(2-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ]-ピペリジン-1-イル}エトキシ)フェニル]酢酸メチルエステル ([3-(2-{4-[(3-chloropropyl)-(2-nitrobenzene sulfonyl)amino]piperidin-1-yl}-ethoxy)phenyl]acetic acid methyl ester)



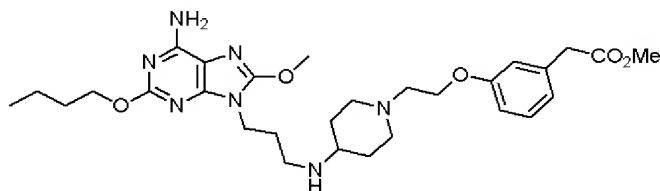
4-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)ピペリジン (4-(tert-butyloxycarbonylamino) piperidine 0.82g (4.09mmol)のDMF溶液 (30 ml) にジソプロピルエチルアミン 1.4 ml (8.12 mmol)、[3-(2-臭化エトキシ)フェニル]酢酸メチルエステル ([3-(2-bromoethoxy) phenyl]acetic acid methyl ester) 1.12mg (4.10mmol)を室温で加えた後、30時間攪拌した。飽和重曹水30mlを加え、酢酸エチル (50 ml x 3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、無色油状物として([2-[4-(tert-ブチルオキシカルボニルアミノ)ピペリジン-1-イル]-エトキシ]フェニル)酢酸メチルエステル ([2-[4-(tert-butyloxycarbonylamino)piperidin-1-yl]-ethoxy]phenyl) acetic acid methyl ester) 1.12gを得た。収率 70%。得られた化合物 1.06g (2.69mmol)をトリフルオロ酢酸5 mlに室温で溶解した。1時間攪拌した後、減圧濃縮し無色油状粗生成物として([2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-エトキシ]フェニル)酢酸メチルエステル ([2-(aminopiperidin-1-yl)-ethoxy]phenyl) acetic acid methyl ester) 842mgを得た。得られた粗生成物842mgのジクロロメタン溶液 (10ml) にトリエチルアミン 0.94ml (6.74mmol)と塩化o-ニトロベンゼンスルホニル 713 mg (3.22mmol)を室温で加えた後、1.5時間攪拌した。飽和重曹水30mlを加え、クロロホルム (50ml x 3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、無色油状物とし

て[(2-{4-[2-(ニトロベンゼンスルホニル)アミノ]ピペリジン-1-イル}-エトキシ)フェニル]酢酸メチルエステル[(2-{4-[2-(nitrobenzenesulfonyl)amino]piperidin-1-yl}-ethoxy)phenyl]acetic acid methyl ester) 1.27gを得た。収率99%。得られた化合物800mg (1.68mmol)のDMF溶液(10ml)に1-ブromo-3-クロロプロパン 1.66ml (16.8mmol)と炭酸カリウム 697mg (5.04mmol)を室温で加えた後、15時間攪拌した。飽和重曹水30 mlを加え、クロロホルム (50ml x 3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、無色油状物として副題化合物 914mgを得た。収率99%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 8.12–8.03 (1H, m), 7.98–7.75 (5H, m), 7.24–7.16 (1H, m), 6.80–6.70 (3H, m), 4.02–3.94 (2H, m), 3.66–3.52 (5H, m), 3.58 (3H, s), 3.40–3.30 (2H, m), 2.98–2.86 (2H, m), 2.70–2.55 (2H, m), 2.10–1.85 (4H, m), 1.76–1.58 (2H, m), 1.50–1.43 (2H, m).

[0295] 工程(ii)

2-ブトキシ-9-[[3-[N-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ-1-イル)エチル]]ピペリジン-4-イル]アミノプロピル]-8-メトキシアデニン (2-Butoxy-9-[[3-[N-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenyl-1-yl)ethyl]]piperidin-4-yl]aminopropyl]-8-methoxyadenine)



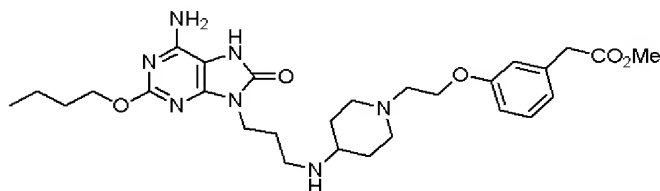
2-ブトキシ-8-メトキシアデニン (2-butoxy-8-methoxyadenine) 724mg (2.06mmol)のDMF溶液 (15ml) に工程(i)で得られた化合物 914mg (1.64mmol)と炭酸カリウム 750mg (5.43mmol)を加え80℃で15時間攪拌した。溶媒を留去後、飽和重曹水50mlを加え、クロロホルム (50ml x3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、無色アモルファスとして2-ブトキシ-9-[[3-[N-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ-1-イル)エチル]]ピペリジン-4-イル]アミノプロピル-N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)]-8-メトキシアデニン(2-butoxy-9-[[3-[N-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenyl-1-yl)ethyl]]p

iperidin-4-yl)aminopropyl-N-(2-nitrobenzenesulfonyl)-8-methoxyadenine) 795mgを得た。収率51%。得られた化合物648mg (0.858mmol)のDMF溶液 (10ml)に2-メルカプトエタノール 0.18ml (2.57mmol)と炭酸カリウム 360mg (2.60mmol)を加え室温で21時間攪拌した。溶媒を留去後、飽和重曹水50 mlを加え、クロロホルム (50ml x3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、無色アモルファスとして副題化合物398 mgを得た。収率81%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 7.23–7.19 (1H, m), 6.84–6.80 (3H, m), 6.77 (2H, brs), 4.17 (2H, t), 4.05 (3H, s), 4.02 (2H, t), 3.88 (2H, t), 3.64 (2H, s), 3.61 (3H, s), 2.83–2.80 (2H, m), 2.64 (2H, t), 2.45 (2H, t), 2.32–2.22 (1H, m), 2.04–1.97 (2H, m), 1.81–1.60 (6H, m), 1.45–1.35 (2H, m), 1.23–1.12 (2H, m), 0.92 (3H, t).

[0296] 工程(iii)

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[[3-[N-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ-1-イル)エチル]]ピペリジン-4-イル]アミノプロピル]-8-オキソアデニン (2-butoxy-7,8-dihydro-9-[[3-[N-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenyl-1-yl)ethyl]]piperidin-4-yl]aminopropyl]-8-oxoadenine)

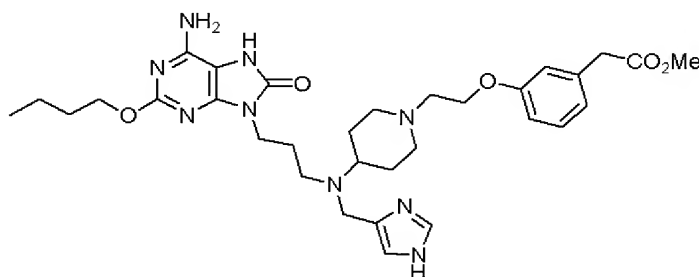


工程(iii)で得られた化合物155mg (0.272mmol)のメタノール溶液(5ml)に濃硫酸(0.2 ml)を加え5時間加熱還流した。飽和重曹水で中和し、析出してきた固体を濾取した。白色固体として標題化合物141mgを得た。収率93%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.92 (1H, brs), 7.23–7.19 (1H, m), 6.84–6.81 (3H, m), 6.44 (2H, brs), 4.16 (2H, t), 4.02 (2H, brt), 3.72 (2H, brt), 3.64 (2H, s), 3.61 (3H, s), 3.35 (2H, brs), 2.92–2.84 (2H, m), 2.65 (2H, t), 2.56 (1H, brs), 2.07–1.98 (2H, m), 1.82–1.72 (4H, m), 1.67–1.61 (2H, m), 1.44–1.34 (2H, m), 1.30–1.20 (2H, m), 0.91 (3H, t).

[0297] 実施例69

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-(N-[N-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]-N-(2H-イミダゾール-4-イルメチル)アミノ)プロピル}-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-{3-(N-[N-[2-(3-methoxycarbonylmethylphenoxy)ethyl]piperidin-4-yl]-N-(2H-imidazol-4-ylmethyl)amino)propyl}-8-oxoadenine)の合成

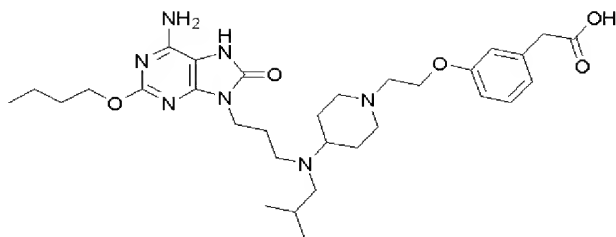


実施例68の工程(ii)で得られた化合物256 mg (0.448mmol)のNMP溶液(5ml)に4-ホルミルイミダゾール 131mg (1.37mmol)、トリアセトキシホウ素化ナトリウム 288mg (1.36mmol)を室温に加えた後、24時間攪拌した。飽和重曹水50mlを加え、クロロホルム(60ml x 3)で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、減圧下濃縮した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製を行い、無色アモルファスとして表題化合物 163 mgを得た(収率56%)。得られた化合物158mgを実施例1の工程(iii)に従い反応を行った。白色固体として標題化合物122mgを得た。収率79%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.85 (1H, brs), 7.52 (1H, brs), 7.23-7.19 (1H, m), 6.83-6.80 (4H, m), 6.42 (2H, brs), 4.14(2H, t), 4.01 (2H, brt), 3.68-3.62 (2H, m), 3.64 (2H, s), 3.61 (3H, s), 3.56 (2H, brs), 2.98-2.90 (2H, m), 2.66-2.60 (2H, m), 1.97-1.88 (2H, m), 1.81-1.72 (2H, m), 1.67-1.58 (4H, m), 1.47-1.32 (4H, m), 0.90 (3H, t).

[0298] 実施例70

{3-[2-(4-[[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロプリン-9-イル)プロピル]イソブチルアミノ]ピペリジン-1-イル)エトキシ]フェニル}酢酸 ({3-[2-(4-[[3-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-purin-9-yl)propyl]isobutylamino]piperidin-1-yl)ethoxy]phenyl}acetic acid)の合成

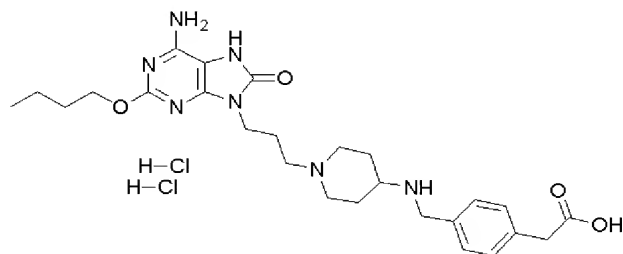


実施例63で得られた化合物20mg (0.03mmol)を用い、実施例35と同様の方法で白色固体として標題化合物12mgを得た。収率62%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 12.16 (1H, brs), 7.12–7.08 (3H, m), 6.95 (1H, s), 6.74 (1H, d, J = 7.5 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.15 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.98 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.66 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.23 (2H, s), 2.86 (2H, d, J = 10.7 Hz), 2.59 (2H, t, J = 5.3 Hz), 2.35 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.30–2.24 (1H, m), 2.11 (2H, d, J = 7.0 Hz), 1.92 (2H, t, J = 10.7 Hz), 1.78 (2H, brs), 1.67–1.55 (3H, m), 1.46–1.34 (4H, m), 1.29–1.16 (2H, m), 0.91 (3H, t, J = 7.4 Hz), 0.81 (6H, d, J = 6.5 Hz).

[0299] 実施例71

[4-({1-[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-プリン-9-イル)プロピル]ピペリジン-4-イルアミノ}メチル)フェニル]酢酸 2塩酸塩 ([4-({1-[3-(6-Amino-2-butoxy-8-oxo-7,8-dihydro-purin-9-yl)propyl]piperidin-4-ylamino}methyl)phenyl]acetic acid dihydrochloride)の合成



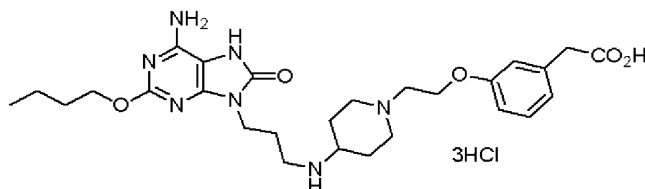
実施例64で得られた化合物15mg (0.03mmol)を用い、実施例35と同様の方法で白色固体として標題化合物16mgを得た。収率97%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 10.66 (1H, s), 10.35 (1H, brs), 9.61 (2H, s), 7.53 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.03 (1H, brs), 4.21 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.13 (2H, brs), 3.76 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.60 (2H, s), 3.56 (2H, d, J = 11.3 Hz), 3.22 (1H, brs), 3.03–2.93 (4H, m), 2.31 (2H, t, J = 13.0 Hz), 2.09–2.02 (4H, m), 1.68–1.63 (2H, m)

, 1.44–1.38 (2H, m), 0.93 (3H, t, J= 7.4 Hz).

[0300] 実施例72

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[[3-[N-[2-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェノキシ-1-イル)エチル]]ピペリジン-4-イル]アミノプロピル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-[[3-[N-[2-(3-hydroxycarbonylmethylphenyl-1-yl)ethyl]]piperidin-4-yl]aminopropyl]-8-oxoadenine) の合成

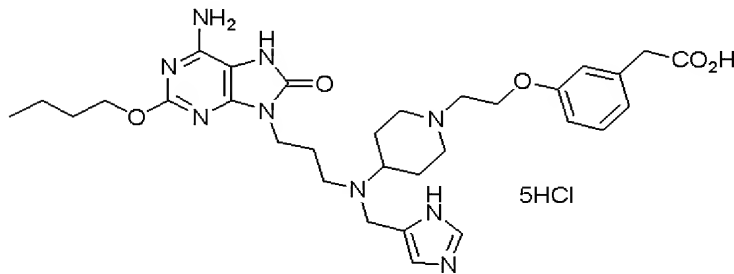


実施例68で得られた化合物42.6mg (0.0767mmol)に濃塩酸(2ml)を加え3.5時間攪拌した。1,4-ジオキサン(2ml)で希釈した後、減圧濃縮した。白色固体として標題化合物72.3mgを得た。収率100%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ 9.92 (1H, m), 7.23–7.19 (1H, m), 6.84–6.81 (3H, m), 6.44 (2H, m), 4.16 (2H, m), 4.02 (2H, m), 3.72 (2H, m), 3.64 (2H, brs), 3.35 (2H, m), 2.92–2.84 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.56 (1H, m), 2.07–1.98 (2H, m), 1.82–1.72 (4H, m), 1.67–1.61 (2H, m), 1.44–1.34 (2H, m), 1.30–1.20 (2H, m), 0.87 (3H, t).

[0301] 実施例73

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{3-(N-[N-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル]-N-(2H-イミダゾール-4-イルメチル)アミノ)プロピル]-8-オキソアデニン (2-Butoxy-7,8-dihydro-9-{3-(N-[N-[2-(3-carboxymethylphenoxy)ethyl]piperidin-4-yl]-N-(2H-imidazol-4-ylmethyl)amino)propyl]-8-oxoadenine) の合成



実施例69で得られた化合物34.3mg (0.0539mmol)に濃塩酸(2ml)を加え5.5時間攪

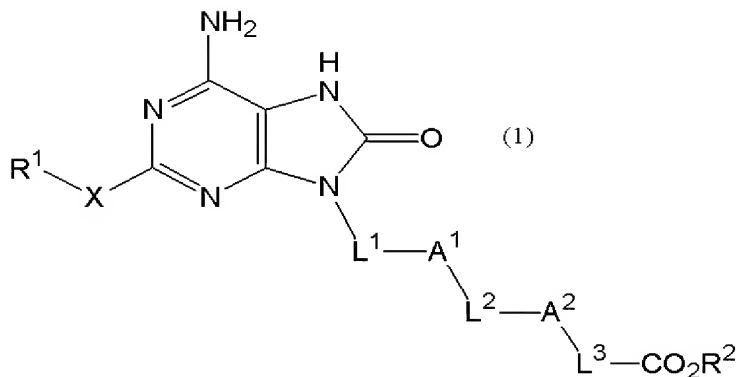
拌した。1,4-ジオキサン(2ml)で希釈した後、減圧濃縮した。白色固体として標題化合物58.9mgを得た。収率100%

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 9.85 (1H, brs), 7.52 (1H, m), 7.23–7.19 (1H, m), 6.83–6.80 (4H, m), 6.42 (2H, m), 4.14(2H, m), 4.01 (2H, m), 3.68–3.62 (2H, m), 3.64 (2H, m), 3.56 (2H, m), 2.98–2.90 (2H, m), 2.66–2.60 (2H, m), 1.97–1.88 (2H, m), 1.81–1.72 (2H, m), 1.67–1.58 (4H, m), 1.47–1.32 (4H, m), 0.87 (3H, t).

請求の範囲

[1] 式(1):

[化1]



[式中、

R^1 は、ハロゲン原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基または置換もしくは無置換のヘテロアリール基を表し、

R^2 は、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、または置換もしくは無置換のシクロアルキル基を表し、

Xは、酸素原子、硫黄原子、 NR^4 （但し R^4 は水素原子または炭素数1～6のアルキル基を表す。）、 SO 、 SO_2 、または単結合を表し（但し、 R^1 がハロゲン原子を表す場合には、Xは単結合である。）、

A^1 は、1～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子および0～1個の硫黄原子から選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～8員の置換もしくは無置換の飽和または不飽和の含窒素ヘテロ環を表し、

A^2 は、置換もしくは無置換の6～10員の芳香族炭素環または置換もしくは無置換の5～10員の芳香族ヘテロ環を表し、

L^3 は、置換もしくは無置換の直鎖もしくは分枝のアルキレンまたは単結合を表し、
そして

L^1 および L^2 は、独立して、直鎖もしくは分枝のアルキレンまたは単結合を表し、当該アルキレンにおける任意の1ないし3個のメチレン基は酸素原子、硫黄原子、 NR^5 （但し R^5 は水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、または置換もしくは無置換のヘテロアリール基を表す。）、 SO 、 SO_2 、 $C=NR^6$ （但し R^6 は置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアリール基、または置換もしくは無置換のヘテロアリール基を表す。）、またはカルボニル基に置き換えられていてもよい。]

で表されるアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

[2] R^1 および R^2 における置換アルキル基、置換アルケニル基および置換アルキニル基、並びに R^5 および R^6 における置換アルキル基は、以下の(a)～(c)からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており：

(a) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メルカプト基、および炭素数1～6のハロアルコキシ基；

(b) 炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、炭素数2～6のアルキルカルボニルオキシ基、および炭素数1～6のアルキルチオ基（この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、および炭素数1～6のアルキルスルホニル基から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。）；

(c) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基および置換もしくは無置換のスルファモイル基（この群の基は、以下の(k)、(l)および(m)からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい。）、置換もしくは無置換の3～8員のシクロアルキル基および置換もしくは無置換の4～8員の飽和ヘテロ環基（この群の基は、以下の(d)、(e)および(f)からなる群から選択される1または複数

の置換基で置換されていてもよい。)、および置換もしくは無置換の6～10員のアリール基、置換もしくは無置換の5～10員のヘテロアリール基、置換もしくは無置換の6～10員のアリールオキシ基および置換もしくは無置換の5～10員のヘテロアリールオキシ基(この群の基は、以下の(g)、(h)、(i)および(j)からなる群から選択される1または複数の置換基で置換されていてもよい。);

R^1 、 R^2 および R^5 における置換シクロアルキル基は、以下の(d)～(f)からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており:

(d) ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、炭素数1～6のハロアルキル基、および炭素数1～6のハロアルコキシ基;

(e) 炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、および炭素数1～6のアルキルチオ基(この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、または同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、および炭素数1～6のアルキルスルホニル基から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。);

(f) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基および置換もしくは無置換のスルファモイル基(この群の基は、以下の(k)、(l)および(m)からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい。)、および置換もしくは無置換の6～10員のアリール基および置換もしくは無置換の5～10員のヘテロアリール基(この群の基は、以下の(g)、(h)、(i)および(j)からなる群から選択される1または複数の置換基で置換されていてもよい。);

R^1 、 R^5 および R^6 における置換アリール基および置換ヘテロアリール基が、以下の(g)～(j)からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており:

(g) ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、炭素数1～6のハロアルキル基、および炭素数1～6のハロアルコキシ基;

(h) 炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、および炭素数1～6のアルキルチオ基(この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいカルバモイル基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいスルファモイル基、および炭素数1～6のアルキルスルホニル基から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。);

(i) 3～8員のシクロアルキル基および4～8員の飽和ヘテロ環基(この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルキル基および炭素数1～6のアルコキシ基から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。);

(j) 置換もしくは無置換のアミノ基、置換もしくは無置換のカルバモイル基、および置換もしくは無置換のスルファモイル基(この群の基は、以下の(k)、(l)および(m)からなる群から選択される1または2の置換基で置換されていてもよい。);

上記置換アミノ基、置換カルバモイル基および置換スルファモイル基が、以下の(k)～(m)から独立して選択される1または2の置換基で置換されており:

(k) 炭素数1～6のアルキル基、炭素数2～6のアルケニル基、炭素数2～6のアルキニル基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基、炭素数1～6のアルキルスルホニル基、炭素数1～6のアルキルスルフィニル基、3～8員のシクロアルキル基、3～8員のシクロアルキルカルボニル基、3～8員のシクロアルコキシカルボニル基、3～8員のシクロアルキルスルホニル基、および3～8員のシクロアルキルスルフィニル基(この群の基は、独立して、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルコキシ基および炭素数2～6のアルコキシカルボニル基から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。);

(l) 6～10員のアリール基、6～10員のアリールカルボニル基、6～10員のアリールオキシカルボニル基、6～10員のアリールスルホニル基、6～10員のアリールスルフィニル基、5～10員のヘテロアリール基、5～10員のヘテロアリールカルボニル基、5

～10員のヘテロアリールオキシカルボニル基、5～10員のヘテロアリールスルホニル基、および5～10員のヘテロアリールスルフィニル基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、メルカプト基、シアノ基、ニトロ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基または炭素数1～6のアルキルチオ基で置換されていてもよい。);
(m) 2個の置換基が一緒になって、窒素原子とともに、1～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子、および0～1個の硫黄原子から選択される1～4個のヘテロ原子を有する4～7員の含窒素飽和ヘテロ環を形成する基(但し該含窒素飽和ヘテロ環は、化学的に安定であれば任意の炭素原子上もしくは窒素原子上で、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルコキシカルボニル基または炭素数2～6のアルキルカルボニル基で置換されていてもよい。);

A¹における置換の4～8員の含窒素ヘテロ環はハロゲン原子、水酸基、オキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、および炭素数2～6のアルコキシカルボニル基からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており;

A²における置換の6～10員の芳香族炭素環もしくは置換の5～10員の芳香族複素環は、ハロゲン原子、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のハロアルキル基、炭素数1～6のハロアルコキシ基、同一もしくは異なる1または2の炭素数1～6のアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、および1～2の窒素原子、0～1の酸素原子および0～1の硫黄原子から選択される1もしくは2のヘテロ原子を含む4～8員の飽和含窒素ヘテロ環基(該飽和含窒素ヘテロ環基は、ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数2～6のアルキルカルボニル基、および炭素数2～6のアルコキシカルボニル基からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されていてもよい。)からなる群から独立して選択される1または複数の置換基で置換されており;

L³が直鎖もしくは分枝の炭素数1～6のアルキレンまたは単結合である;

請求項1に記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

- [3] 式(1)において、 A^1 が、ピロリジン、ピペリジン、アゼチジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオモルホリン-1-オキシド、チオモルホリン-1, 1-ジオキシド、2,6-ジメチルピペリジン、3,5-ジメチルピペリジン、2,6-ジメチルピペラジン、2,6-ジメチルホリン、3,5-ジメチルモルホリン、2,6-ジメチルチオモルホリンまたは3,5-ジメチルチオモルホリンである請求項1または2に記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。
- [4] 式(1)において、 A^2 が、ベンゼン、ピリジン、フラン、イミダゾールまたはチオフェンである請求項1～3のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。
- [5] 式(1)において、 R^2 が炭素数1～4のアルキル基である、請求項1～4のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。
- [6] R^2 がメチル基である、請求項5に記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩。
- [7] 式(1)において、 R^2 が置換もしくは無置換のアミノ基で置換された炭素数2～8のアルキル基である、請求項1～4のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。
- [8] 式(1)において、 L^1 が次式：

$$(\text{CH}_2)_n - (\text{Y}^4)_m - (\text{CH}_2)_{la}$$
 [式中、 n および la は独立して、0～5の整数を表し、 m は0または1を表し、 Y^4 は酸素原子または NR^5 を表す(但し R^5 は請求項1における定義と同義である)。]であり、 L^2 が単結合、酸素原子、炭素数1～10の直鎖アルキレンまたは次式：

$$(\text{CH}_2)_a - (\text{Y}^1)_p - (\text{CH}_2)_q - (\text{Y}^2)_r - (\text{CH}_2)_t - (\text{Y}^3)_u$$
 [式中、 Y^1 はカルボニル基を表し、 Y^2 は $\text{NR}^{5'}$ (但し $R^{5'}$ は請求項1における R^5 の定義と同義である。)を表し、 Y^3 は酸素原子を表し、 a 、 t および q は独立して、0～4の整数を表し、そして p 、 r および u は独立して、0または1を表す。但し r および u が1の場合、 t は2以上である。]を表し、
 L^3 が単結合または炭素数1～4の直鎖アルキレンである、請求項1～7のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

[9] R⁵が、水素原子；

炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルキルカルボニル基もしくは炭素数1～6のアルキルスルホニル基[これらの基は、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、並びに、3～8員のシクロアルキル基、6～10員のアリール基、6～10員のアリールカルボニル基および5～10員のヘテロアリール基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のハロアルキル基、および炭素数1～6のハロアルコキシ基から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。)から独立して選択される1または複数の基で置換されていてもよい。];または、

3～8員のシクロアルキル基、6～10員のアリール基および5～10員のヘテロアリール基からなる群から選ばれる基(この群の基は、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基、炭素数1～6のアルキル基、炭素数1～6のアルコキシ基、炭素数1～6のハロアルキル基、および炭素数1～6のハロアルコキシ基からなる群から選択される1または複数の基で置換されていてもよい。)である、

請求項8に記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩。

[10] 以下の化合物群から選択される、請求項1に記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩：

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[[2-(3-[N-[(3-メトキシカルボニルメチルフェニル-1-イル)メチル]-N-メチルアミノ)プロピル]ピペリジン-4-イル]-メチル]-8-オキソアデニン；

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[[2-(3-[N-[(3-メトキシカルボニルメチルフェニル-1-イル)メチル]アミノ)プロピル]ピペリジン-4-イル]メチル]-8-オキソアデニン；

7,8-ジヒドロ-9-(1-[2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]ピペリジン-4-イルメチル)-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン；

7,8-ジヒドロ-9-[1-[3-(N-[2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル]-N-メチルアミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルメチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン；

7,8-ジヒドロ-9-[1-(3-[N-[(3-メトキシカルボニルメチル)ベンジル]-N-メチルアミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルメチル]-8-オキソアデニン；

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}ピペリジン-4-イルメチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{1-[3-(N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチルアミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルメチル}-8-オキソアデニン;

7,8-ジヒドロ-9-(1-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}ピペリジン-4-イルエチル)-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;

7,8-ジヒドロ-9-[1-(3-[[N-メチル-N-[3-(メトキシカルボニルメチル)ベンジル]]アミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルエチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;

7,8-ジヒドロ-9-{1-[3-([N-メチル-N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}]アミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルエチル}-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}ピペリジン-4-イルエチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{1-[3-([N-メチル-N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}]アミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルエチル}-8-オキソアデニン;

7,8-ジヒドロ-9-(1-{[3-(メトキシカルボニルメチル)フェニル]アミノカルボニルメチル}ピペリジン-4-イルエチル)-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-{[3-(メトキシカルボニルメチル)フェニル]アミノカルボニルメチル}ピペリジン-4-イルメチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{1-[(N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチル)アミノメチルカルボニル]ピペリジン-4-イルメチル}-8-オキソアデニン;

7,8-ジヒドロ-2-(2-メトキシエトキシ)-9-{1-[(N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチル)アミノメチルカルボニル]ピペリジン-4-イルメチル}-8-オキソアデニン;

7,8-ジヒドロ-2-(2-メトキシエトキシ)-9-[1-(N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチル-アミノメチルカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(2-{1-[(N-{2-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エ

チル}-N-メチル)アミノカルボニルメチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[1-[(N-{2-[2-メトキシ-5-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチル)アミノメチルカルボニル]ピペリジン-4-イルメチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(4-{2-[N-メチル-N-(3-メトキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノエチル}ピペラジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[7-(4-{2-[N-メチル-N-(3-メトキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノエチル}ピペラジン-1-イル)ヘプチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(5-{4-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェニルオキシ)エチル]ピペラジン-1-イル}ペンチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(7-{4-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェニルオキシ)エチル]ピペラジン-1-イル}ヘプチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(3-メトキシカルボニルメチルフェニル)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(4-メトキシカルボニルメチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(3-{4-[3-(2-メトキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]ピペリジン-1-イル}プロピル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-[4-(3-メトキシカルボニルメチル)ベンジルピペラジン-1-イル]ブチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-[4-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)ピペラジン-1-イル]ブチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-[4-(4-メトキシカルボニルベンジルカルボニルベンジル

)ピペリジン-1-イル]ブチル}-8-オキソアデニン;
 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[1-(5-メトキシカルボニルフラン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イルメチル]-8-オキソアデニン;
 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-{4-(3-メトキシカルボニルメチルフェニル)ピペリジン-1-イル}ペンチル]-8-オキソアデニン;
 7,8-ジヒドロ-2-(2-メトキシエトキシ)-9-[2-{4-(3-メトキシカルボニルメチルベンジル)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン;
 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[[2-(3-{N-[(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニル-1-イル)メチル]-N-メチルアミノ}プロピル)-ピペリジン-4-イル]-メチル]-8-オキソアデニン;
 ;
 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-{2-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}ピペリジン-4-イルメチル)-8-オキソアデニン;
 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{1-[3-(N-{2-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチルアミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルメチル}-8-オキソアデニン;
 9-(1-{2-[3-(カルボキシメチル)フェノキシ]エチル}ピペリジン-4-イルエチル)-7,8-ジヒドロ-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;
 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-{2-[3-(カルボキシメチル)フェノキシ]エチル}ピペリジン-4-イルエチル)-8-オキソアデニン;
 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{1-[3-([N-メチル-N-{2-[3-(カルボキシメチル)フェノキシ]エチル}]アミノ)プロピル]ピペリジン-4-イルエチル}-8-オキソアデニン;
 7,8-ジヒドロ-9-(1-{3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェニル}アミノカルボニルメチル}ピペリジン-4-イルエチル)-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;
 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(1-{3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェニル}アミノカルボニルメチル}ピペリジン-4-イルメチル)-8-オキソアデニン;
 2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{1-[N-{2-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチル)アミノメチルカルボニル]ピペリジン-4-イルメチル}-8-オキソアデニン;
 ;
 7,8-ジヒドロ-9-{1-[N-{2-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチ

ル)アミノメチルカルボニル]ピペリジン-4-イルメチル}-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;

7,8-ジヒドロ-9-[1-(N-{2-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチル-アミノメチルカルボニル)ピペリジン-4-イルメチル]-2-(2-メトキシエトキシ)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(2-{1-[(N-{2-[3-(ヒドロキシカルボニルメチル)フェノキシ]エチル}-N-メチル)アミノカルボニルメチル]ピペリジン-4-イル}エチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-(4-{2-[N-メチル-N-(3-ヒドロキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノエチル}ピペラジン-1-イル)ペンチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[7-(4-{2-[N-メチル-N-(3-ヒドロキシカルボニルメチル)ベンジル]アミノエチル}ピペラジン-1-イル)ヘプチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(5-{4-[2-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニルオキシ)エチル]ピペラジン-1-イル}ペンチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(7-{4-[2-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニルオキシ)エチル]ピペラジン-1-イル}ヘプチル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェノキシ)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニル)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-{4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルベンジル)ピペリジン-1-イル}エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-{4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニル)ピペリジン-1-イル}ペンチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-(3-{4-[3-(2-ヒドロキシ-2-オキソエチル)フェノキシ]ピペリジン-1-イル}プロピル)-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-{4-[(3-ヒドロキシカルボニルメチル)ベンジルピペラジン-1-イル]ブチル}-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-[4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルベンジル)ピペラジン-1-イル]ブチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[4-[4-(4-ヒドロキシカルボニルベンジルカルボニルベンジル)ピペリジン-1-イル]ブチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[5-[4-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェニル)ピペリジン-1-イル]ペンチル]-8-オキソアデニン;

メチル {3-[(1-[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]ピペラジン-4-イル)アミノ)メチル]フェニル}アセテート;

{3-[(1-[2-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)エチル]ピペリジン-4-イル)アミノ)メチル]フェニル}酢酸;

{3-[2-(4-[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-プリン-9-イル)プロピル]イソブチルアミノ)ピペリジン-1-イル)エトキシ]フェニル}酢酸 メチルエステル;

[4-[(1-[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-プリン-9-イル)プロピル]ピペリジン-4-イルアミノ)メチル]フェニル]酢酸 メチルエステル;

[4-[(1-[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)プロピル]-4-メチルピペラジン-2-イル)メチル]フェニル]酢酸メチル;

[4-[(3-[(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-9H-プリン-9-イル)メチル]ピペリジン-1-イル)メチル]-3-(ジメチルアミノ)フェニル]酢酸メチル;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[2-(1-[2-[(3-[3-(メトキシカルボニルメチル)フェノキシ]プロピル)N-メチルアミノ)エチル]ピペリジン-2-イル)エチル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-[N-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ-1-イル)エチル]]ピペリジン-4-イル]アミノプロピル]-8-オキソアデニン;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(N-[N-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル)-N-(2H-イミダゾール-4-イルメチル)アミノ)プロピル]-8-オキソアデニン;

{3-[2-(4-[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-プリン-9-イル)プロピル]イソブチルアミノ)ピペリジン-1-イル)エトキシ]フェニル}酢酸 ;

[4-[(1-[3-(6-アミノ-2-ブトキシ-8-オキソ-7,8-ジヒドロ-プリン-9-イル)プロピル]ピペ

リジン-4-イルアミノ)メチル)フェニル]酢酸 2塩酸塩;

2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[[3-[N-[2-(3-ヒドロキシカルボニルメチルフェノキシ-1-イル)エチル]]ピペリジン-4-イル]アミノプロピル]-8-オキソアデニン;および2-ブトキシ-7,8-ジヒドロ-9-[3-(N-[N-[2-(3-メトキシカルボニルメチルフェノキシ)エチル]ピペリジン-4-イル)-N-(2H-イミダゾール-4-イルメチル)アミノ)プロピル]-8-オキソアデニン。

- [11] 請求項1～10のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。
- [12] 請求項1～10のいずれかに記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する、TLR7機能亢進剤。
- [13] 請求項1～10のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する免疫調節剤。
- [14] 請求項1～10のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有するアレルギー性疾患、ウイルス性疾患または癌の治療剤または予防剤。
- [15] 請求項1～10のいずれかに記載のアデニン化合物、またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する喘息、COPD、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎、アトピー性皮膚炎、癌、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HPV、細菌感染症または皮膚炎の治療剤または予防剤。
- [16] 請求項1～10のいずれかに記載のアデニン化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する局所投与用医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/318758

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D473/18(2006.01)i, A61K31/522(2006.01)i, A61P11/02(2006.01)i,
A61P11/06(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i,
A61P31/12(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D473/18, A61K31/522, A61P11/02, A61P11/06, A61P17/00, A61P27/02,
A61P31/12, A61P31/18, A61P35/00, A61P37/02, A61P37/08, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN),
BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2004/029054 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 08 April, 2004 (08.04.04), & CA 2497765 A & AU 2003271064 A1 & EP 1550662 A1 & BR 2003014761 A & CN 1684966 A & ZA 2005001920 A & US 2006/052403 A1 & NO 2005002038 A	1-16
A	WO 99/28321 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 10 June, 1999 (10.06.99), & EP 1035123 A1 & CA 2311742 A & AU 9912602 A1 & NZ 504800 A & US 6329381 B1	1-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 November, 2006 (16.11.06)

Date of mailing of the international search report
28 November, 2006 (28.11.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/318758

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	LEE, J. et al., Molecular basis for the immunostimulatory activity of guanine nucleoside analogs: Activation of Toll-like receptor 7, Proc.Natl.Acad.Sci.USA, 2003, Vol.100, No.11, p.6646-6651	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2006/318758

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

A61P37/02(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D473/18(2006.01)i, A61K31/522(2006.01)i, A61P11/02(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P31/12(2006.01)i, A61P31/18(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D473/18, A61K31/522, A61P11/02, A61P11/06, A61P17/00, A61P27/02, A61P31/12, A61P31/18, A61P35/00, A61P37/02, A61P37/08, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 0 6 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 6 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 6 年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CAOLD (STN), CPlus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 2004/029054 A1 (住友製薬株式会社) 2004.04.08 & CA 2497765 A & AU 2003271064 A1 & EP 1550662 A1 & BR 2003014761 A & CN 1684966 A & ZA 2005001920 A & US 2006/052403 A1 & NO 2005002038 A	1-16
A	WO 99/28321 A1 (住友製薬株式会社) 1999.06.10 & EP 1035123 A1 & CA 2311742 A & AU 9912602 A1 & NZ 504800 A & US 6329381 B1	1-16

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 6 . 1 1 . 2 0 0 6

国際調査報告の発送日

2 8 . 1 1 . 2 0 0 6

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (I S A / J P)
郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5
東京都千代田区霞が関三丁目 4 番 3 号

特許庁審査官 (権限のある職員)

中木 亜希

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

4 P

9 2 8 2

様式PCT/ISA/210 (第2ページの続き) (2005年4月)